

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

1/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

001613913

WPI Acc No: 1976-48330X/ 197626

Hydroxyalkyl-cephem-4-carboxylic acid derivs are antibiotics - prepd e.g.  
by Grignardizing 3-formyl-2-cephem-4-carboxylic acid derivs (BE090676)

Patent Assignee: LILLY &amp; CO ELI (ELIL )

Number of Countries: 009 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 2555182	A	19760616				197626 B
BE 836415	A	19760609				197626
NL 7514429	A	19760614				197626
JP 51082291	A	19760719				197636
FR 2293934	A	19760813				197643
US 4012380	A	19770315				197712
JP 52083879	A	19770713				197735
CA 1039269	A	19780926				197841
GB 1530157	A	19781025				197843
IL 48342	A	19800916				198043

Priority Applications (No Type Date): US 74531264 A 19741210

Abstract (Basic): DE 2555182 A

Cephem-4-carboxylic acid derivs. of formula (I) (where R is a residue OR5 in which R5 is H or an ester-forming carboxylic acid; protecting group, R4 is H, and Y is H, 1-6 C alkyl, benzyl or phenyl, or R + R4 is a C-O single bond, or R4 + Y is an additional C-O bond such as to form an oxo group; R3 is 1-6 C alkyl, vinyl, allyl, ethynyl, benzyl or phenyl; R1 is H or an acyl residue R'-CO- in which R' is (a) 1-6 C alkyl, 3-7 C alkenyl, cyanomethyl, halomethyl, 4-amino-4-carboxybutyl or 4-(protected amino)-4-(protected carboxy) butyl, (b) benzyloxy, 4-nitrobenzyloxy or 4-methoxybenzyloxy, (c) the residue R" in which R" is 1,4-cyclohexadienyl, phenyl or phenyl carrying 1-3 substituents from halogen, OH, NO2, CN, CF3, 1-4 C alkyl, 1-4 C alkoxy, COOH, carboxymethyl, CH2OH, aminomethyl and protected aminomethyl, (d) a group R"- (A)m-CH2- in which A is O or S and m is 0 or 1, (e) a group R"'-CHW- in which R"' is R" or 2- or 3- thienyl and W is opt. protected OH, COOH or NH2 or (f) a group R" "-CH2- in which R" " is 2- or 3-thienyl, 2- or 3-furyl, 2-thiazolyl, or 1- or 5-tetrazolyl; and R2 is H or methoxy; provided that (a) R + R4 is only a C-O bond when Y is other than H and when the double bond is in the 3-position and (b) the double bond is in the 2-position when R4 is H), e.g. benzhydryl

7-(2-thienylacetamido)-3-(1-hydroxyethyl)-2-cephem-4-carboxylate, and pharmaceutically innocuous non-toxic salts of those cpds. in which R5 is H are new cpds prepared by brignardizing

3-formyl-2-cephem-4-carboxylic acid derivs (I) are useful as antibiotics or as inters for antibiotics.

Title Terms: HYDROXYALKYL; CEPHEM; CARBOXYLIC; ACID; DERIVATIVE; ANTIBIOTIC ; PREPARATION; FORMYL; CEPHEM; CARBOXYLIC; ACID; DERIVATIVE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): A61K-031/54; C07D-501/26

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B02-C

d)

## Chemical Fragment Codes (M1):

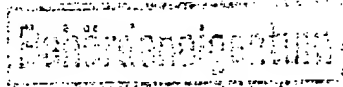
\*01\* V031 B831 B614 B711 B731 B732 B743 B744 B832 B833 E680 E910 F111  
F211 F570 F710 G100 M150 M533 M532 M531 G561 G562 G563 G599 L460  
L499 L140 L199 L660 L630 L699 H121 H181 H182 H183 H211 J111 J131  
J171 J132 J133 J172 J173 J321 H401 H441 H481 H442 H443 H444 H482  
H483 H484 J521 J581 J522 J582 J583 J211 J212 J271 J272 J273 H341  
H342 H343 H521 H592 H522 H523 H541 H594 H542 H543 H561 H596 H562  
H563 H581 H598 H582 H583 H584 H589 H599 H601 H608 H609 H685 H602  
H603 H604 H721 H711 H722 H723 H730 H731 M240 M232 M233 M331 M333  
M630 P220 M511 M520 M521 M530 M540 M541 M542 M543 M710 M411 M412  
M902

## Chemical Fragment Codes (M2):

\*02\* J5 M121 M111 M123 M113 M126 M116 M129 M119 M131 M132 M135 M136 M139  
M149 M282 M283 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222  
M223 M224 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M250 M281 M311 M312 M313  
M314 M315 M316 M332 M331 M334 M333 M321 M322 M323 M320 M280 M342  
M340 M343 M344 M350 M380 M370 M360 M391 M392 M393 B720 B831 B614  
B711 B731 B732 B743 B744 B832 B833 E680 E910 F111 F211 F570 F710  
G100 M150 M533 M532 M531 G561 G562 G563 G599 L460 L499 L140 L199  
L660 L630 L699 H121 H181 H182 H183 H211 J111 J131 J171 J132 J133  
J172 J173 J321 H401 H441 H481 H442 H443 H444 H482 H483 H484 J521  
J581 J522 J582 J583 J211 J212 J271 J272 J273 H341 H342 H343 H521  
H592 H522 H523 H541 H594 H542 H543 H561 H596 H562 H563 H581 H598  
H582 H583 H584 H589 H599 H601 H608 H609 H685 H602 H603 H604 H721  
H711 H722 H723 H730 H731 M630 P220 M511 M520 M521 M530 M540 M541  
M542 M543 M710 M411 M412 M902

Ring Index Numbers: 00061; 12222

?



⑪

# Offenlegungsschrift 25 55 182

⑫

Aktenzeichen: P 25 55 182.0

⑬

Anmeldetag: 8. 12. 75

⑭

Offenlegungstag: 16. 6. 76

⑳

Unionspriorität:

③② ③③ ③①

10. 12. 74 USA 531264

⑤④

Bezeichnung:

3-(1-Hydroxyalkyl- oder -1-Hydroxyarylalkyl)cepheme und Derivate  
hiervon

⑦①

Anmelder:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Ind. (V.St.A.)

⑦④

Vertreter:

Pfenning, J., Dipl.-Ing.; Maas, I., Dipl.-Chem. Dr.; Seiler, H., Dipl.-Ing.;  
Meinig, K.-H., Dipl.-Phys.; Lemke, J.-M., Dipl.-Ing.;  
Spott, G., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Pat.-Anwälte, 1000 Berlin,  
8000 München u. 8900 Augsburg

⑦②

Erfinder:

Spry, Douglas Overbaugh, Indianapolis, Ind. (V.St.A.)

X-4237

Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, V.St.A.

3-(1-Hydroxyalkyl- oder -1-Hydroxyarylalkyl)cepheme  
und Derivate hiervon

Die Erfindung bezieht sich auf 3-(1-Hydroxyalkyl- oder -1-Hydroxyarylalkyl)cepheme und Derivate hiervon, die sich als Antibiotica ferner auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Antibiotica eignen, sowie auf ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

Zahlreiche Antibiotica aus der Klasse der Cephalosporine wurden bereits beschrieben, und alle diese Verbindungen besitzen die gleiche Grundringstruktur aus dem  $\beta$ -Lactam-Vierring und dem Dihydrothiazin-Sechsring, sie unterscheiden sich voneinander jedoch strukturell und biologisch in mancher Hinsicht. Strukturell unterscheiden sich die bekannten Cephalosporinantibiotica durch die Art des in Stellung 7 vorhandenen 7-Acylaminosubstituenten und ferner auch durch die Art des in Stellung 3 des Dihydrothiazinrings befindlichen Substituenten. Die Desacetoxycephalosporansäuren, beispielsweise das Cephalexin, sind in Stellung 3 durch Methyl substituiert. Es wurden bereits auch zahlreiche Cephalosporine beschrieben, die in Stellung 3 eine substituierte

2

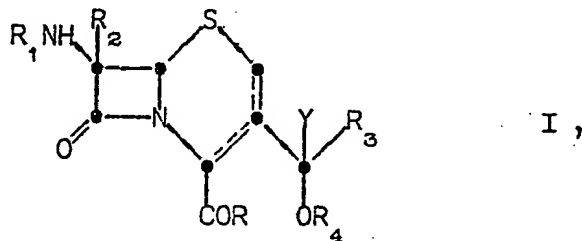
Methylgruppe aufweisen. Die Desacetylcephalosporine haben einen 3-Hydroxymethylsubstituenten. Die 3-Alkylthiomethyl- und 3-Heteroarylthiomethylcepheme wurden ebenfalls bereits beschrieben. Vor nicht allzu langer Zeit wurden 3-Methoxymethylcepheme in US-PS 3 665 003 beschrieben und 3-Brommethylcepheme in US-PS 3 647 788, 3 668 203 und 3 637 678 offenbart.

Außer Cephalosporinen mit einer Methylgruppe oder einer substituierten Methylgruppe in Stellung 3 wurden auch bereits 3-Formylcephalosporine durch Oxydation der entsprechenden 3-Hydroxymethylverbindungen mit Chromsäure hergestellt.

Eine weitere Klasse von Cephalosporinen, die in Stellung 3 unsubstituiert sind, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung durch Decarbonylierung der entsprechenden 3-Formylverbindungen ist ebenfalls bereits bekannt.

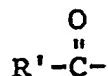
Verbindungen mit einer sekundären Carbonylgruppe in Stellung 3 oder Acyllderivate hiervon wurden bisher im einzelnen jedoch nicht beschrieben. Aufgabe der Erfindung ist daher die Schaffung neuer Verbindungen aus der Klasse der Cephalosporine, die sich als Antibiotica und ferner auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Antibiotica eignen. Ferner sollen dadurch neue und in ihrer Struktur einzigartige Verbindungen aus der Klasse der Cephalosporine geschaffen werden, die am Kohlenstoffatom 3 des Dihydrothiazinrings durch eine sekundäre Carbinolgruppe (1-Hydroxyalkyl- oder 1-Hydroxyarylalkylgruppe) oder eine davon abgeleitete Acylgruppe substituiert sind.

Die erfindungsgemäßen Delta<sup>2</sup>- oder Delta<sup>3</sup>-Cepheme haben die Formel I



worin

- R für einen Rest der Formel  $-OR_5$  steht, in dem der Substituent  $R_5$  Wasserstoff oder eine esterbildende Carbonsäureschutzgruppe bedeutet oder wobei der Substituent R zusammen mit dem Substituenten  $R_4$  eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einzelbindung bildet,
- $R_4$  für Wasserstoff steht oder  $R_4$  zusammen mit dem Substituenten Y eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung bildet oder der Substituent  $R_4$  zusammen mit dem Substituenten R eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einzelbindung bildet,
- Y Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl ist oder der Substituent Y zusammen mit dem Substituenten  $R_4$  eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung bildet,
- $R_3$  für  $C_1-C_6$ -Alkyl, Vinyl, Allyl, Äthynyl, Benzyl oder Phenyl steht,
- $R_1$  Wasserstoff oder einen Acylrest der Formel



darstellt, worin der Substituent  $R'$  für

- (a)  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_3-C_7$ -Alkenyl, Cyanomethyl, Halogenmethyl, 4-Amino-4-carboxybutyl, 4-geschütztes-Amino-4-geschütztes-carboxybutyl,
- (b) Benzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy oder 4-Methoxybenzyloxy,
- (c) den Rest  $-R''$ , worin  $R''$  für 1,4-Cyclohexadienyl, Phenyl oder 1- bis 3-fach substituiertes Phenyl steht, wobei die Substituenten Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Carboxy, Carboxymethyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder geschütztes Aminomethyl sind,

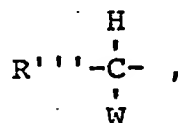
(d) Arylalkyl der Formel  $R''-(A)_m-CH_2-$ , worin

$R''$  obige Bedeutung hat,

$A$  Sauerstoff oder Schwefel bedeutet und

$m$  für 0 oder 1 steht,

(e) substituiertes Arylalkyl der Formel



worin

$R'''$  der oben angegebene Substituent  $R''$ , 2-Thienyl oder 3-Thienyl ist und

$W$  für Hydroxy oder geschütztes Hydroxy, Carboxy oder geschütztes Carboxy, Amino oder geschütztes Amino steht, oder

(f) Heteroarylmethyl der Formel  $R'''-CH_2-$ , worin

$R'''$  für 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 5-Tetrazolyl oder 1-Tetrazolyl steht,

steht, und

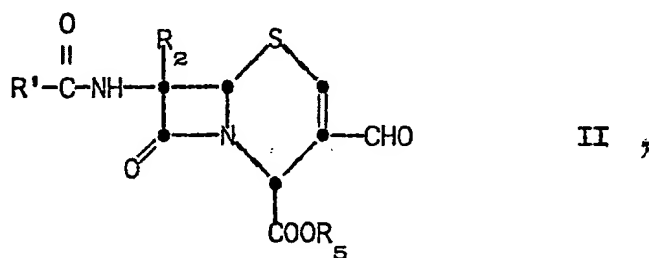
$R_2$  Wasserstoff oder Methoxy bedeutet,

oder sind, falls der Substituent  $R_5$  Wasserstoff ist, pharmazeutisch unbedenkliche nichttoxische Salze der Säuren der obigen Formel I,



mit der Maßgabe, daß der Substituent  $R_4$  nur dann zusammen mit dem Substituenten R eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einzelbindung bilden kann, wenn der Substituent Y etwas anderes als Wasserstoff bedeutet, der Substituent  $R_4$  nicht zusammen mit dem Substituenten R eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einzelbindung bilden kann, wenn sich die Doppelbindung in Stellung  $\Delta^2$  befindet, und die Doppelbindung in Stellung  $\Delta^2$  sein muß, falls der Substituent  $R_4$  für Wasserstoff steht.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein neues Verfahren zur Herstellung von  $\Delta^2$ - oder  $\Delta^3$ -Cephemen der oben angegebenen Formel I, das darin besteht, daß man ein 3-Formyl-2-cephem der Formel II



worin die Substituenten  $R_5$ ,  $R'$  und  $R_2$  obige Bedeutungen haben,

mit einem Grignard-Reagens der Formel  $R_3MgX$ , worin der Substituent  $R_3$  obige Bedeutung besitzt, in einem wasserfreien Ätherlösungsmittel bei einer Temperatur zwischen  $-78$  und  $-30^\circ\text{C}$  umgesetzt, die dabei erhaltenen Verbindungen der Formel I, bei denen die Substituenten Y und  $R_4$  für Wasserstoff stehen, gewünschtenfalls zu den entsprechenden 3-Acylverbindungen oxydiert, bei denen die Substituenten Y und  $R_4$  zusammen eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung bilden, die dabei erhaltenen 3-Acyl-2-cephemverbindungen gewünschtenfalls in die entsprechenden 3-Cephemverbindungen überführt, die dabei erhaltenen 3-Acyl-2-(oder -3)cephemverbindungen zur Herstellung der entsprechenden Lactone, bei denen Y eine andere Bedeutung als Wasserstoff

besitzt, gewünschtenfalls mit einem Grignard-Reagens der Formel  $Y\text{MgX}$  umgesetzt, von irgendwelchen dabei erhaltenen Verbindungen der Formel I mit einer 7-Acylaminoseitenkette zur Bildung von Verbindungen, bei denen der Substituent  $R_1$  für Wasserstoff steht, diese Seitenkette gewünschtenfalls abspaltet und gegebenenfalls die esterbildende Carbonsäureschutzgruppe zur Bildung der freien Säuren, bei denen der Substituent  $R_5$  für Wasserstoff steht, abspaltet.

Bei der obigen Definition der Verbindungen der Formel I bezieht sich die Angabe  $C_1-C_6$ -Alkyl beispielsweise auf Methyl, Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, Pentyl, n-Hexyl oder Cyclohexyl. Unter  $C_3-C_7$ -Alkenyl werden ungesättigte Kohlenwasserstoffketten verstanden, wie Propenyl (Allyl), Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Cyclohexenyl oder Heptenyl. Die Angabe Halogenmethyl bezieht sich beispielsweise auf Chlormethyl, Brommethyl oder Jodmethyl. Unter  $C_1-C_6$ -Alkoxy werden beispielsweise Methoxy, Äthoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, Neopentoxy oder Cyclohexyloxy verstanden.

Steht bei obiger Definition der Substituent  $R''$  für substituiertes Phenyl, dann kann es sich hierbei um folgende Reste handeln: mono- oder disubstituiertes Halogenphenyl, wie 4-Chlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 3,4-Dibromphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl oder 2-Fluorphenyl, Mono- oder Dihydroxyphenyl, wie 4-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl oder 2,4-Dihydroxyphenyl, Mononitrophenyl, wie 3- oder 4-Nitrophenyl, Cyanophenyl, wie 4-Cyanophenyl, mono- oder disubstituiertes Niederalkylphenyl, wie 4-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-Äthylphenyl oder 3-n-Propylphenyl oder einen mono- oder disubstituierten Niederalkylphenyläther, wie 2,6-Dimethoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Äthoxyphenyl, 4-Isopropoxyphenyl, 4-tert.-Butoxyphenyl oder 3-Äthoxy-4-methoxyphenyl. Ferner kann der Substituent  $R''$  für disubstituiertes Phenyl stehen, bei dem die Substituenten verschieden sein können, wie beispielsweise

bei 3-Methyl-4-hydroxyphenyl, 3-Chlor-4-hydroxyphenyl, 2-Methoxy-4-bromphenyl, 4-Äthyl-2-hydroxyphenyl, 3-Hydroxy-4-nitrophenyl oder 2-Hydroxy-4-chlorphenyl.

Die in obiger Definition verwendete Angabe geschütztes Amino bezieht sich auf Aminogruppen, die mit einer üblichen Aminoblockiergruppe geschützt sind, wie tert.-Butoxycarbonyl (tert.-BOC), Benzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, dem aus Methylacetoacetat gebildeten 1-Carbomethoxy-2-propenyl oder Trimethylsilyl. Ferner lassen sich auch Aminoschutzgruppen verwenden, wie sie beispielsweise von J. W. Barton in "Protective Groups in Organic Chemistry," J. F. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Kapitel 2, beschrieben sind.

Die Angabe geschütztes Hydroxy bezieht sich auf mit einer Hydroxygruppe gebildete leicht abspaltbare Gruppen, wie Formyloxy, Chloracetoxy, Benzyloxy, Benzhydryloxy, Trityloxy, 4-Nitrobenzyloxy oder Trimethylsilyloxy. Auch andere Hydroxyschutzgruppen gehören hierzu, wie beispielsweise die von C. B. Reese in "Protective Groups in Organic Chemistry", oben, Kapitel 3, beschriebenen Schutzgruppen.

Die Angabe geschütztes Carboxy bezieht sich auf eine Carboxygruppe, die mit einer üblichen esterbildenden Carboxyschutzgruppe geschützt ist, wie man sie beispielsweise zur Blockierung oder zum Schutz der Carbonsäurefunktionalität verwendet, während an anderen funktionellen Stellen der Verbindung Umsetzungen vorgenommen werden. Solche geschützte Carboxygruppen zeichnen sich dadurch aus, daß sie sich unter Bildung der entsprechenden freien Carbonsäuren ohne weiteres hydrolytisch oder hydrogenolytisch abspalten lassen. Beispiele für Carbonsäureschutzgruppen sind tert.-Butyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoyloxymethyl, 2-Jodäthyl, 4-Nitrobenzyl, Diphenylmethyl (Benzhydryl), Phenacyl, p-Halogenphenacyl, Dimethylallyl oder 2,2,2-Trichloräthyl. Die Art solcher esterbildender Gruppen

ist nicht kritisch, sofern der dadurch entstandene Ester bei den im folgenden beschriebenen Reaktionsbedingungen stabil ist. Als Carbonsäureschutzgruppen eignen sich ferner auch solche, wie sie beispielsweise von E. Haslam in "Protective Groups in Organic Chemistry", oben, Kapitel 5 beschrieben sind. Bevorzugte Carbonsäureschutzgruppen sind Benzhydryl, Dimethylallyl, tert.-Butyl, 4-Methoxybenzyl und 2-Jodäthyl, und insbesondere Benzhydryl, 4-Methoxybenzyl und tert.-Butyl.

Die obigen Definitionen stellen keine erschöpfenden Definitionen der Hydroxy-, Amino- und Carboxyschutzgruppen dar. Die Funktion solcher Gruppen ist ein Schutz der reaktionsfähigen funktionellen Gruppen während der Herstellung der gewünschten Produkte und die Möglichkeit ihrer Entfernung ohne Beeinträchtigung des restlichen Moleküls. Eine Reihe solcher Schutzgruppen ist dem Fachmann bekannt, und es lassen sich hierdurch ohne weiteres auch andere Schutzgruppen finden, die sich genauso gut bei dem erfindungsgemäßen Verfahren und den entsprechenden Verbindungen einsetzen lassen. In den besonders verwendeten Schutzgruppen wird daher vorliegend nichts Neues oder Erfinderisches gesehen.

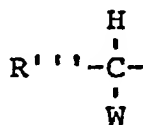
Typische Acylgruppen der Formel  $R'-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-$  sind beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Hexanoyl, Heptanoyl, 2-Pentenoyl, Acryloyl, 5-Aminoadipoyl, Chloracetyl oder Bromacetyl.

Typische Acylgruppen der Formel  $R''-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-$  sind beispielsweise Benzoyl, 2,6-Dimethoxybenzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methylbenzoyl, 3,4-Dichlorbenzoyl, 4-Cyanobenzoyl, 3-Brombenzoyl, 3-Aminobenzoyl oder 4-Nitrobenzoyl.

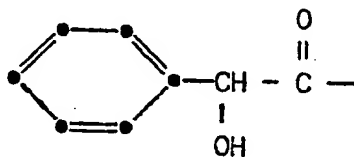
Beispiele für Acylgruppen der Formel  $R'-\overset{\text{O}}{\overset{||}{\text{C}}}-$ , falls der Substituent  $R'$  einen Rest der Formel  $R''-(A)_m-\text{CH}_2-$  bedeutet und m für 0 steht, sind Cyclohexa-1,4-dien-1-acetyl, Phenylacetyl, 4-Chlorphenylacetyl, 3-Hydroxyphenylacetyl, 3-Cyanophenylacetyl, 4-Hydroxy-3-methylphenylacetyl, 4-Bromphenylacetyl, 4-Äthoxyphenylacetyl, 4-Nitrophenylacetyl oder 3,4-Dimethoxyphenylacetyl. Steht der Index m in obiger Formel für 1 und

bedeutet das Symbol A darin Sauerstoff, dann sind Beispiele solcher Acylgruppen Phenoxyacetyl, 3-Hydroxyphenoxyacetyl, 4-Chlorphenoxyacetyl, 3,4-Dichlorphenoxyacetyl, 2-Chlorphenoxyacetyl, 4-Methoxyphenoxyacetyl, 2-Äthoxyphenoxyacetyl, 3,4-Dimethylphenoxyacetyl, 4-Isopropylphenoxyacetyl, 3-Cyano-phenoxyacetyl oder 3-Nitrophenoxyacetyl. Steht der Index m in obiger Formel für 1 und bedeutet das Symbol A Schwefel, dann sind Beispiele solcher Phenylthioacetylgruppen Phenylthioacetyl, 2,5-Dichlorphenylthioacetyl, 3-Chlor-4-fluorphenylthioacetyl, 4-Cyanophenylthioacetyl oder 3-Bromphenylthioacetyl.

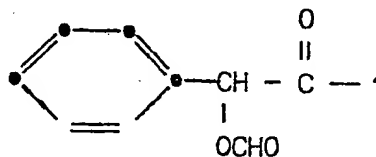
Beispiele für Acylgruppen, bei denen der Substituent R' ein substituiertes Arylalkyl der Formel



ist, sind die hydroxysubstituierten Arylalkylreste, wie 2-Hydroxy-2-phenylacetyl der Formel



oder 2-Formyloxy-2-phenylacetyl der Formel

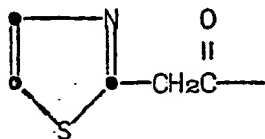


und ähnliche am Phenylring substituierte Reste, wie 2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetyl, 2-Hydroxy-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)acetyl, 2-Formyloxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl, 2-Hydroxy-2-(3-bromphenyl)acetyl, 2-Formyloxy-2-(3,5-dichlor-4-hydroxyphenyl)acetyl, 2-Formyloxy-2-(3-chlor-4-methoxyphenyl)acetyl oder 2-Hydroxy-2-(3-chlorphenyl)acetyl.

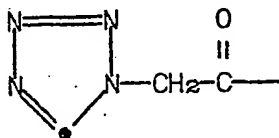
Typische Acylreste, bei denen der Substituent R' für durch Carboxy- oder Alkoxycarbonyl substituiertes Arylalkyl steht, sind beispielsweise 2-Carboxy-2-phenylacetyl, 2-tert.-Butoxycarbonyl-2-phenylacetyl, 2-Benzoyloxycarbonyl-2-(4-chlorphenyl)acetyl, 2-Carboxy-2-(4-methoxyphenyl)acetyl oder 2-Carboxy-2-(3-nitrophenyl)acetyl.

Steht der Substituent R' für aminosubstituiertes Arylalkyl oder ein Derivat hiervon, dann sind Beispiele solcher Acylgruppen 2-Amino-2-phenylacetyl, 2-Amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)acetyl, 2-tert.-Butoxycarbonylamino-2-phenylacetyl oder 2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl.

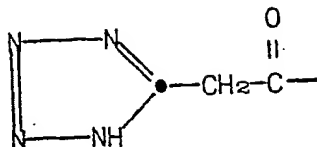
Typische Beispiele für den Acylrest der Formel  $R'-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ , falls der Substituent R' Heteroarylmethyl der Formel  $R'''-CH_2-$  bedeutet, sind 2-Thienylacetyl, 3-Thienylacetyl, 2-Furylacetyl, 2-Thiazolylacetyl der Formel



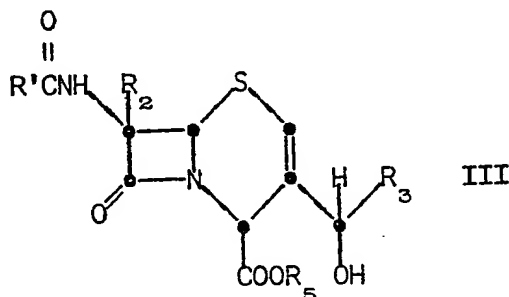
1-Tetrazolylacetyl der Formel



oder 5-Tetrazolylacetyl der Formel



Die sekundären Carbinolverbindungen der Formel I, die die Formel III



haben, werden hergestellt, indem man eine Verbindung der eingangs genannten Formel II mit etwa 3 Äquivalent Grignard-Reagens der Formel  $R_3MgX$  in einem wasserfreien Ätherlösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $-78$  und  $-30^\circ C$  umsetzt, wobei die Substituenten  $R_5$ ,  $R'$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß der Substituent  $R_5$  nicht für 4-Nitrobenzyl stehen kann. Die Umsetzung von Grignard-Reagens mit Aldehyden oder Ketonen unter Bildung sekundärer oder tertiärer Carbinole ist eine der bekannten synthetischen Reaktionen unter Verwendung von Grignard-Reagentien. Der Einsatz solcher Reagenzien zur Herstellung von Carbinolen ist in der chemischen Literatur ausreichend dokumentiert. Solche carbanionischen Reagenzien wurden wegen der bekannten Labilität des  $\beta$ -Lactamringsystems in Gegenwart nukleophiler Mittel bisher jedoch noch nicht bei  $\beta$ -Lactamantibiotica eingesetzt. Es wurde jedoch nun gefunden, daß sich durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur Grignard-Reagenzien für eine selektive

Reaktion einer 3-Formyl- oder 3-Acylcarbonylverbindung an einem Cephemringsystem verwenden lassen, ohne daß dadurch der empfindliche  $\beta$ -Lactamring angegriffen wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist eine allgemeine Reaktion und kann mit einer Reihe von 3-Formyl-2-cephem-Ausgangsmaterialien durchgeführt werden. Bevorzugte Ausgangsmaterialien sind 3-Formyl-2-cepheme mit einer 7-(2-Thienylacetamido)seitenkette, da solche Verbindungen leicht über das Cephalothin zugänglich sind. 3-Formyl-2-cepheme mit anderen 7-Acylaminoseitenketten können jedoch genauso gut hergestellt und als Ausgangsmaterialien verwendet werden.

Wegen der besonderen Art des Grignard-Reagens muß das Verfahren unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt werden. Zur Aufrechterhaltung wasserfreier Bedingungen wird die Umsetzung gewöhnlich unter inerter Atmosphäre, wie Argon oder Stickstoff, durchgeführt. Man kann jedoch auch mit anderen weniger starken experimentiellen Verfahren arbeiten, durch die sich Feuchtigkeit von einem Reaktionsgemisch ausschließen läßt, ohne daß dadurch die Umsetzung nachteilig beeinflusst wird.

Beispiele bekannter Grignard-Reagenzien, die sich für das erfindungsgemäße Verfahren verwenden lassen, sind  $C_1$ - $C_6$ -Alkylmagnesiumhalogenide, wie Methylmagnesiumbromid, Äthylmagnesiumjodid, Isopropylmagnesiumchlorid, n-Butylmagnesiumbromid, Cyclohexylmagnesiumbromid oder Naphthylmagnesiumjodid, Benzylmagnesiumhalogenide unter Einschluß von Benzylmagnesiumchlorid, -bromid oder -jodid, Allylmagnesiumhalogenide, Vinylmagnesiumhalogenide und Äthynylmagnesiumhalogenide. Bevorzugte Grignard-Reagenzien sind beispielsweise  $C_1$ - $C_3$ -Alkylmagnesiumhalogenide, Benzylmagnesiumhalogenide und Phenylmagnesiumhalogenide.



Geeignete Ätherlösungsmittel für das erfindungsgemäße Verfahren sind beispielsweise Diäthyläther, Dipropyläther, Diisopropyläther, Dibutyläther, Butyläthyläther, Äthylenglycol, Dimethyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran. Bevorzugte Lösungsmittel sind 1,4-Dioxan, Diäthyläther und Tetrahydrofuran. Vor allem verwendet man Tetrahydrofuran als Lösungsmittel.

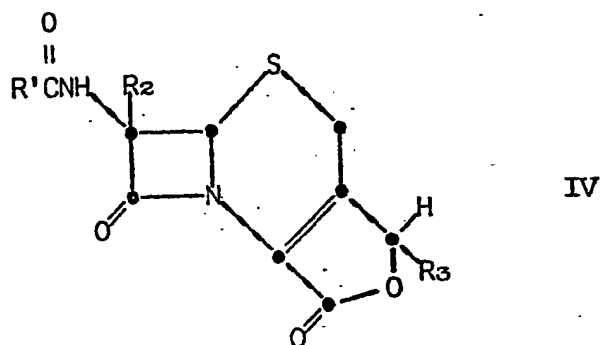
Die Umsetzung der Grignard-Reagenzien mit 7-Acylamino-3-formyl-2-cephem-4-carbonsäuren und -estern kann bei Temperaturen im Bereich von etwa  $-78$  bis etwa  $-30^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise  $-78$  bis etwa  $-50^{\circ}\text{C}$ , und insbesondere  $-78$  bis  $-60^{\circ}\text{C}$ , vorgenommen werden.

Die Reaktion ist normalerweise nach etwa 3 Minuten bis etwa 1 Stunde beendet, und zwar je nach dem verwendeten Lösungsmittel, dem eingesetzten 3-Formyl-2-cephem, dem verwendeten Grignard-Reagens und der zur Umsetzung angewandten Temperatur. Bei den bevorzugten Reaktionsbedingungen ist die Carbinolbindung im allgemeinen innerhalb von etwa 5 Minuten beendet.

Nachdem die Umsetzung beendet ist und bevor man das Reaktionsgemisch auf über die eigentliche Reaktionstemperatur erwärmen läßt, wird das Gemisch mit einem Überschuß einer wässrigen Säure, gewöhnlich 1 n Chlorwasserstoffsäure, angesäuert. Dieses Vorgehen dient nicht nur zur Zerstörung von noch vorhandenem Grignard-Reagens und des als Zwischenprodukt auftretenden Oxy-magnesiumhalogenidkomplexes, sondern ebenfalls auch zum Neutralisieren irgendwelcher anionischer Stellen am Cephemmolekül, nämlich am Kohlenstoffatom in Stellung 4 oder am Amid-NH, die durch das Grignard-Reagens ebenfalls gebildet werden dürften. Durch dieses Vorgehen wird die Möglichkeit unerwünschter Nebenreaktionen während der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches vermieden oder stark herabgesetzt.

Maximale Ausbeuten an sekundären Carbinolprodukten erhält man durch Verwendung von etwa 3 Äquivalent Grignard-Reagens je Äquivalent 3-Formyl-2-cephem-Ausgangsmaterial. Das erfindungsgemäße Carbinolbildungsverfahren kann auch mit weniger als 3 Äquivalent Grignard-Reagens durchgeführt werden. Die Ausbeuten an den gewünschten Cephemcarbinolen sind dabei jedoch wesentlich niedriger. Andererseits kann man auch mit einem verhältnismäßig hohen Überschuß, beispielsweise einem Überschuß von 5 bis 10 Äquivalent Grignard-Reagens auf je 1 Äquivalent 3-Formylcephem arbeiten, wobei es nur zu einer ganz geringfügigen nachteiligen Beeinflussung der Umwandlung kommt, wenn man einen derartigen Überschuß zerstört, bevor man das Reaktionsgemisch auf eine über der angewandten Trockeneis-Aceton-Temperatur liegende Temperatur erwärmen läßt. Es lassen sich keine von einem Angriff auf den  $\beta$ -Lactamring durch das Grignard-Reagens herrührende Nebenprodukte beobachten, was die Stabilität dieses Ringsystems unter den beschriebenen Bedingungen zeigt.

Als Nebenprodukte bei dem oben beschriebenen Verfahren werden ferner auch biologische wirksame hochkristalline Cephem-gammlactone der Formel IV



isoliert. Im allgemeinen ist die Ausbeute an solchen Lactonen wesentlich niedriger als diejenige des entstandenen Carbinols. Setzt man jedoch 4'-Nitrobenzyl-7-(2-thienylacetamido)-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat mit Methylmagnesiumbromid unter den oben angegebenen Bedingungen um, dann läßt sich lediglich

das tricyclische 7-(2-Thienylacetamido)-3-(1-hydroxyäthyl)-3-cephem-4-carbonsäurelacton isolieren.

Die Isolierung des Cephemlactons und der sekundären Carbinole erfolgt in Diastereoisomergemischen. Diese Gemische können entweder durch fraktionierte Umkristallisation oder durch sorgfältige säulenchromatographische Fraktionierung aufgetrennt werden. Wird daher im folgenden von einem sekundären Cephemcarbinol oder Lacton gesprochen, dann versteht man darunter ein Diastereoisomergemisch, sofern nichts anderes gesagt ist.

Die bevorzugten Bedingungen und Verfahren zur Herstellung der sekundären Carbinole der Formel I werden in der folgenden Beschreibung der Herstellung von Benzhydryl-7-acetamido-3-(1-hydroxypropyl)-2-cephem-4-carboxylat zusammengefaßt. Eine kalte Lösung ( $-73^{\circ}\text{C}$ ) von 10 mMol Benzhydryl-7-acetamido-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat in 60 ml Tetrahydrofuran wird mit 30 mMol Äthylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 4 Minuten werden 10 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure zugegeben, worauf man das Reaktionsgemisch auf etwa  $0^{\circ}\text{C}$  kommen läßt. Das nach Waschen des Reaktionsgemisches mit verdünnter Säure erhaltene Produkt wird über Silicagel chromatographiert, wodurch man Benzhydryl-7-acetamido-3-(1-hydroxypropyl)-2-cephem-4-carboxylat als diastereoisomeres Gemisch erhält. Die Isomeren können durch sorgfältige Fraktionierung voneinander getrennt werden. Durch längere Eluierung der Chromatographensäule erhält man eine bestimmte Menge 7-Acetamido-3-(1-hydroxypropyl)-3-cephem-4-carbonsäurelacton (etwa 5 % Ausbeute, wenn man von einem Benzhydrylester ausgeht) als Nebenprodukt der Grignard-Reaktion.

Unter Einsatz entsprechend substituierter 7-Methoxy-3-formyl-2-cepheme als Ausgangsmaterialien stellt man nach dem oben

beschriebenen Verfahren die entsprechenden sekundären 7-Acyl-amino-7-methoxycarbinole her.

Beispiele für sekundäre Cephemcarbinole der Formel I sind folgende:

Dimethylallyl-7-acetamido-7-methoxy-3-(alpha-hydroxybenzyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-phenoxyacetamido-3-(1-hydroxypropyl)-2-cephem-4-carboxylat,

tert.-Butyl-7-(2-tert.-butoxycarbonyl-2-phenylacetamido)-3-(1-hydroxy-2-phenyläthyl)-2-cephem-4-carboxylat,

7-Phenylacetamido-3-(1-hydroxyäthyl)-2-cephem-4-carbonsäure,

4'-Methoxybenzyl-7-(5-tetrazolylacetamido)-7-methoxy-3-(1-hydroxyallyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-(2,5-dichlorphenylthioacetamido)-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-2-cephem-4-carboxylat,

2'-Jodäthyl-7-/4-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-4-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)valeramido/-7-methoxy-3-(alpha-hydroxybenzyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Benzyl-7-(2-jodacetamido)-3-(1-hydroxybutyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-/2-(1,4-cyclohexadienyl)-2-aminoacetamido/-7-methoxy-3-(1-hydroxy-2-phenyläthyl)-2-cephem-4-carboxylat,

4'-Methoxybenzyl-7-phenylthioacetamido-3-cyclohexylhydroxymethyl-2-cephem-4-carboxylat,

tert.-Butyl-7-(2-benzyloxy-2-phenylacetamido)-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Dimethylallyl-7-(4-trifluormethylphenylacetamido)-3-(1-hydroxyäthyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Dimethylallyl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-cyclohexyl-hydroxymethyl-2-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-(2-furylacetamido)-3-(alpha-hydroxybenzyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-3-(1-hydroxyäthyl)-2-cephem-4-carboxylat,

7-Chloracetamido-3-(1-hydroxypropyl)-2-cephem-4-carbonsäure,

tert.-Butyl-7-/2-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-2-phenylacetamido/ -3-(1-hydroxy-2-phenyläthyl)-2-cephem-4-carboxylat, .

4'-Methoxybenzyl-7-(4-chlorphenoxyacetamido)-3-(1-hydroxypentyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-(2-thiazolylacetamido)-3-(1-hydroxyäthyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Dimethylallyl-7-propionamido-7-methoxy-3-(1-hydroxy-2-phenyläthyl)-2-cephem-4-carboxylat,

tert.-Butyl-7-(4-methoxyphenylacetamido)-3-(alpha-hydroxybenzyl)-2-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-/2-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido/-3-(1-hydroxyäthyl)-2-cephem-4-carboxylat und

Dimethylallyl-7-(3-thienylacetamido)-7-methoxy-3-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-2-cephem-4-carboxylat.

Die von solchen Cephem-gamma-lactonen abgeleiteten Carbinolen sind ebenfalls wiederum Beispiele biologisch wirksamer Cephem-gamma-lactone der Formel I, die sich nach den oben beschriebenen Verfahren herstellen lassen.

Die sekundären 7-Aminocephemcarbinole werden aus entsprechenden 7-(4-Nitrobenzyloxycarbonylamino)cephemderivaten hergestellt, indem man den Carbamatrest nach einem zweistufigen Verfahren abspaltet, wobei man zuerst in Gegenwart eines Palladiumkatalysators hydriert und dann die reduzierte Seitenkette unter milden sauren Bedingungen abspaltet. Die üblichen Verfahren zur Abspaltung von 7-Acylaminoseitenketten unter Verwendung von Phosphorpentachlorid werden wegen der Reaktionsfähigkeit der sekundären Carbinolfunktionalität unter solchen Reaktionsbedingungen nicht bevorzugt.

Die 2-Cephemverbindungen der Formel I, die am in Stellung 3 befindlichen Kohlenstoffatom über eine sekundäre Carbinolfunktionalität verfügen, eignen sich als Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden 3-Acylverbindungen. Die Maßnahmen, mit denen die oben beschriebenen 2-Cephem-3-sekundären-carbinole zu den entsprechenden 3-Acyl-2-cephemderivaten oxydiert werden können, sind identisch mit denjenigen, wie sie zur Herstellung der 3-Formyl-2-cephem-Ausgangsmaterialien aus den entsprechenden Delta<sup>2</sup>-Desacetylcephalosporinen bekannt sind. Als Oxydationsmittel wird dabei Chromtrioxid in Schwefelsäure/Wasser, das man normalerweise als Jones-Reagens bezeichnet, bevorzugt. Wahlweise kann man auch Mangandioxid verwenden. In US-PS 3 351 596 wird die Verwendung solcher Oxydationsmittel zur Umwandlung von Delta<sup>3</sup>-Desacetylcephalosporinestern in 3-Formyl-3-cephemester beschrieben. Die darin beschriebenen Maßnahmen lassen sich genauso gut auch auf die Umwandlung der oben erwähnten 2-Cephem-C-3-sekundären-carbinole in ihre entsprechenden 3-Acyl-2-cephemverbindungen anwenden. Im allgemeinen wird die Oxydation der sekundären Carbinole der Formel I jedoch bei

höheren Temperaturen als den in obiger US-PS beschriebenen Temperaturen vorgenommen. Die Oxydation sekundärer 2-Cephemcarbinole in 3-Acylcarbinole wird gewöhnlich bei Raumtemperatur in Acetonmedium durchgeführt, indem man das sekundäre Cephemcarbinol mit einem geringen Überschuß Jones-Reagens umsetzt. Nach 15 bis 30 Minuten setzt man zur Zerstörung irgendwelchen Chromsäureüberschusses ein Volumen Isopropanol zu. Das gewünschte 3-Acyl-2-cephem läßt sich dann durch übliche Isolierungs- und Reinigungsverfahren in hoher Ausbeute gewinnen.

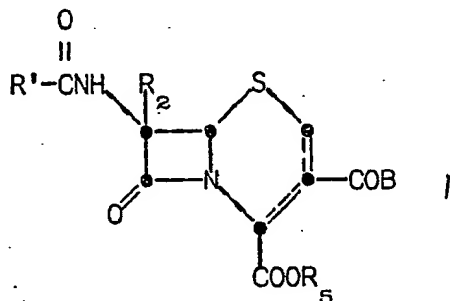
Wahlweise kann die Oxydation der sekundären Cephemcarbinole auch mit überschüssigem Mangandioxid, das man nach dem in J. Chem. Soc. 2189 (1953) beschriebenen Verfahren aktiviert hat, in rückfließendem Chloroform vorgenommen werden.

Die oben beschriebenen Oxydationen können an sekundären 2-Cephemcarbinolen vorgenommen werden, die am in Stellung 4 befindlichen Kohlenstoffatom entweder über eine Carbonsäure oder über eine estergeschützte Carbonsäuregruppe verfügen. Führt man die Oxydation mit der freien Säure durch, dann wird die entstandene 3-Acyl-2-cephemsäure vorzugsweise verestert, bevor man die Doppelbindung unter Bildung der 3-Acyl-3-cephemverbindungen isomerisiert, was durch das bekannte Oxydations-Reduktions-Verfahren erfolgen kann, das im folgenden kurz beschrieben wird.

Die Überführung der 3-Acyl-2-cephemverbindungen in die entsprechenden 3-Cephemderivate erfolgt nach einem in der Cephalosporinchemie wohl bekannten Oxydations-Reduktions-Verfahren. Im allgemeinen wird dieses Verfahren durchgeführt, indem man zuerst die 2-Cephemverbindung mit beispielsweise m-Chlorperbenzoesäure unter Bildung des entsprechenden 3-Cephem-1-oxidderivats oxydiert und dieses dann unter Verwendung einer dreiwertigen Phosphorverbindung, wie Phosphortrichlorid oder

Phosphortribromid, praktisch zur 3-Cephemverbindung reduziert, wobei man als Lösungsmittel für die Reduktion vorzugsweise Dimethylformamid einsetzt. Die Anwendung dieses Oxydations-Reduktions-Verfahrens auf die oben beschriebenen sekundären Carbinole führt jedoch vorwiegend zur Bildung von Lactonen.

Eine andere Methode zur Herstellung der 3-Acylcephemderivate der Formel I besteht in der Umsetzung carbanionischer Reagenzien, wie Grignard-Reagenzien ( $R_3MgX$ ), oder von Alkylolithiumreagenzien ( $R_3Li$ ) bei mäßiger Temperatur mit einem 3-Carboxycephemsäurehalogenid oder gemischten Anhydridderivat der Formel



worin die Substituenten  $R'$  und  $R_5$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und das Symbol B für Chlor, Brom oder  $C_2-C_5$ -Alkylcarbonyldioxy steht, wie Methylcarbonyldioxy, Äthylcarbonyldioxy, Isopropylcarbonyldioxy, Isobutylcarbonyldioxy oder sec.-Butylcarbonyldioxy. Die Umsetzung carbanionischer Reagenzien mit gemischten Carbonsäureanhydriden und Säurechloridderivaten unter Bildung von Ketonen ist in der chemischen Literatur beschrieben [siehe beispielsweise Margaret J. Jorgenson, "Organic Reactions," Band 18, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1970, Seite 1; J. Amer. Chem. Soc. 94, 5106 (1972); Tetrahedron Letters 4647 (1970) oder Tetrahedron Letters 829 (1971)]. Im allgemeinen wurden



diese carbanionischen Reagenzien aus den oben angegebenen Gründen zur chemischen Umwandlung von Cephemderivaten jedoch nicht verwendet.

Es ist jedoch jetzt bekannt, daß sich die Umsetzung dieser carbanionischen Reagenzien mit aktivierten 3-Carboxycephem-zwischenprodukten (Säurechloriden oder gemischten Säureanhydriden) unter den gleichen Bedingungen durchführen läßt, wie sie oben für das erfindungsgemäße Verfahren beschrieben worden sind. Ein typisches derartiges Verfahren ist die Umsetzung von Benzhydryl-7-phenylacetamido-3-chlorcarbonyl-3-cephem-4-carboxylat mit n-Butyllithium. Eine Ätherlösung aus 3 Äquivalent n-Butyllithium wird zu einer Lösung von 1 mmol Benzhydryl-7-phenylacetamido-3-chlorcarbonyl-3-cephem-4-carboxylat in 30 ml Tetrahydrofuran bei  $-73^{\circ}\text{C}$  gegeben. Nach etwa 5 Minuten werden 10 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure zugesetzt, worauf man das angesäuerte Gemisch auf etwa  $0^{\circ}\text{C}$  kommen läßt. Anschließend gibt man Äthylacetat zu und wäscht das erhaltene Gemisch zuerst mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und dann mit Salzlösung, worauf man es über wasserfreiem Natriumsulfat trocknet. Durch chromatographische Reinigung erhält man dann Benzhydryl-7-phenylacetamido-3-valeryl-3-cephem-4-carboxylat.

Typische 3-Acyl-3-cephemester der Formel I sind folgende:

Dimethylallyl-7-(3-nitrobenzamido)-3-propionyl-3-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-2-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-2-(1,4-cyclohexadienyl)acetamido/-3-phenylacetyl-3-cephem-4-carboxylat,

tert.-Butyl-7-(3-furylacetamido)-3-(2-methylpropionyl)-3-cephem-4-carboxylat,

4'-Methoxybenzyl-7-bromacetamido-7-methoxy-3-benzoyl-3-cephem-4-carboxylat,

2'-Jodäthyl-7-(4-methylphenylacetamido)-3-cyclohexylcarbonyl-  
3-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-(5-tetrazolylacetamido)-3-(2-methylbutyryl)-  
3-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-cyanoacetamido-3-propenoyl-3-cephem-4-carboxylat,

tert.-Butyl-7-(2-thienylacetamido)-3-valeryl-3-cephem-  
4-carboxylat und

2'-Jodäthyl-7-[2-benzoyloxy-2-(4-hydroxyphenylacetamido)]/-  
7-methoxy-3-benzoyl-3-cephem-4-carboxylat.

Grignard-Reagenzien der Formel  $Y\text{MgX}$  reagieren unter den beim erfindungsgemäßen Verfahren angewandten Bedingungen mit den oben beschriebenen 3-Acyl-2(oder 3)-cephemestern langsam unter Bildung der biologisch wirksamen gamma-Lactone der Formel I, bei denen sich die Doppelbindung lediglich in der Delta<sup>3</sup>-Stellung befindet und bei denen der Substituent Y eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat.

Da die Grignard-Reagenzien mit den Ketonderivaten langsamer reagieren als mit den entsprechenden Aldehyden, beträgt die Umsetzungszeit notwendigerweise etwa 45 Minuten bei etwa -75 °C. Es gibt keinen Beweis dafür, daß das Grignard-Reagens den  $\beta$ -Lactamring angreift.

Typische biologisch wirksame Cephem-gamma-lactone, die durch die Umsetzung von Grignard-Reagenzien mit 3-Acylcephemen erhältlich sind, sind folgende:

7-Phenylacetamido-3-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-3-cephem-4-carbonsäurelacton,

7-Acetamido-7-methoxy-3-(1-hydroxy-1-phenyläthyl)-3-cephem-4-carbonsäurelacton,

7-(2-Furylacetamido)-3-(1-hydroxy-1-äthylpropyl)-  
3-cephem-4-carbonsäurelacton,

7-[2-(2-Carbomethoxyphenyl)acetamido]-3-(1-hydroxy-  
1-methyläthyl)-3-cephem-4-carbonsäurelacton und

7-(3-Bromphenoxyacetamido)-7-methoxy-3-(1-hydroxy-1-  
benzylpropyl)-3-cephem-4-carbonsäurelacton.

Die Umwandlung der 7-Acylamido-(7-methoxy)-3-acyl-3-cephem-4-carbonsäureester in die biologisch wirksamen 7-Acylamino-(7-methoxy)-3-acyl-3-cephem-4-carbonsäuren erfolgt entweder durch direkte einfache Abspaltung der am Kohlenstoffatom 4 befindlichen Carbonsäureesterschutzgruppe oder indirekt, indem man vor einer solchen Deesterung zuerst die 7-Acylaminogruppe modifiziert.

Beim Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I kann man von Ausgangsmaterialien ausgehen, die über für das präparative Verfahren besonders bevorzugte Seitenketten verfügen (wegen der günstigen Verfügbarkeit oder Stabilität bei den angewandten Reaktionsbedingungen) und solche Seitenketten dann später abspalten oder durch andere für eine maximale biologische Aktivität besonders bevorzugte 7-Acylaminoseitenketten ersetzen. Die als Zwischenprodukte auftretenden 7-Amino-(7-methoxy)-3-acyl-3-cephem-4-carbonsäureester (oder die entsprechenden 2-Cephemverbindungen) werden hergestellt, indem man irgendeines der bekannten Amidspaltverfahren auf die entsprechenden 7-Acylaminoverbindungen anwendet. So läßt sich beispielsweise ein 7-Acylamino-3-acyl-3-cephem-4-carbonsäureester durch das bekannte Verfahren unter Verwendung von  $\text{PCl}_5$ /Pyridin:Alkohol:Wasser nach den Angaben der US-PS 3 697 515 spalten. Wahlweise kann man hierzu auch ein Nitrosylchloridspaltverfahren heranziehen,

wie es beispielsweise in US-PS 3 261 832 beschrieben ist. Andere Abspaltverfahren für 7-Acylseitenketten von Cephalosporinen sind beispielsweise in US-PS 3 272 809 und 3 507 860 beschrieben. Verwendet man zur Herstellung der 3-Acylcepheme Cepheme mit einem Carbamatsubstituenten am Kohlenstoffatom in Stellung 7, wie beispielsweise mit 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino, dann lassen sich die entsprechenden Aminoester wahlweise auch durch Spaltung solcher Carbamate nach bekannten Methoden herstellen. Die Umsetzung eines Benzhydryl-7-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-7-methoxy-3-benzoyl-3-cephem-4-carboxylats zu einem Benzhydryl-7-amino-7-methoxy-3-benzoyl-3-cephem-4-carboxylat erfolgt so beispielsweise nach einem Zweistufenverfahren, das in einer milden Reduktion der 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino-Gruppe mit Wasserstoff in Gegenwart eines Palladiumkatalysators unter Bildung eines Reduktionszwischenprodukts erfolgt, aus dem man anschließend unter milden sauren Bedingungen die reduzierte Seitenkette abspaltet.

Beispiele für erfindungsgemäße Kernester sind folgende:

Benzhydryl-7-amino-3-propionyl-3-cephem-4-carboxylat,

tert.-Butyl-7-amino-7-methoxy-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat,

Dimethylallyl-7-amino-3-(2-methylpropionyl)-3-cephem-4-carboxylat,

2'-Jodäthyl-7-amino-3-phenylacetyl-2-cephem-4-carboxylat,

4'-Methoxybenzyl-7-amino-7-methoxy-3-benzoyl-3-cephem-4-carboxylat,

Benzhydryl-7-amino-3-butyryl-3-cephem-4-carboxylat,

4'-Methoxybenzyl-7-amino-3-propenoyl-3-cephem-4-carboxylat,

tert.-Butyl-7-amino-3-cyclohexylcarbonyl-3-cephem-4-carboxylat,

Dimethylallyl-7-amino-7-methoxy-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat und

Benzhydryl-7-amino-3-phenylacetyl-3-cephem-4-carboxylat.

Die entsprechenden 7-Amino-(7-methoxy)-3-acetyl-3-cephem-4-carbonsäuren, nämlich die Kernsäuren der Formel I, können hergestellt werden, indem man entweder die oben beschriebenen Aminoester entestert oder indem man das am Kohlenstoffatom 7 befindliche Carbamat spaltet, wozu man beispielsweise von einer 7-(4-Nitrobenzyloxycarbonylamino)-3-acyl-3-cephem-4-carbonsäure ausgeht (die durch Entesterung des entsprechenden Esters hergestellt wird). Die Abspaltung der am Kohlenstoffatom 4 befindlichen Carbonsäureesterschutzgruppe wird im folgenden beschrieben.

Typische Kernsäuren der Formel I sind:

7-Amino-7-methoxy-3-acetyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-Amino-3-phenylacetyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-Amino-3-benzoyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-Amino-7-methoxy-3-(2-methylpropionyl)-3-cephem-4-carbonsäure,

7-Amino-3-butyryl-3-cephem-4-carbonsäure und

7-Amino-3-(2-methylbutyryl)-3-cephem-4-carbonsäure.

Die Aminosäuren werden entweder in Form ihrer Zwitterionen oder normalerweise auch in Form ihrer Säureadditionssalze oder Alkalisalze isoliert, und zwar je nach dem pH-Wert des Mediums, aus dem sie isoliert werden.

Die oben beschriebenen Kernsäuren oder Kernester sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung derjenigen biologisch wirksamen 7-Acylamino-(7-methoxy)-3-acyl-3-cephem-4-carbonsäuren der Formel I, die wegen ihrer antimikrobiellen Wirksamkeit bevorzugt sind.

Die Acylierung der Kernsäuren oder der Kernester kann nach Verfahren vorgenommen werden, wie die zur Acylierung anderer Cephalosporinkerne, wie 7-ACA oder 7-ADCA, bekannt sind. Hierzu kann man den Kernester beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder einem gemischten Anhydridderivat der Säure umsetzen. Wahlweise kann man nach bekannten Verfahren auch eine Kernsäure oder einen Kernester durch Umsetzen mit einer Carbonsäure in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid oder 2-Äthoxy-N-äthoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ), mit einer der gewünschten Acylgruppe entsprechenden Carbonsäure acylieren. Die am Kohlenstoffatom in Stellung 4 befindliche Carbonsäureesterschutzgruppe der auf diese Weise hergestellten acylierten Verbindungen wird dann nach einem der im folgenden beschriebenen Verfahren entfernt. Schutzgruppen für Funktionalitäten an der Seitenkette, beispielsweise das zum Schutz einer Amino- oder Hydroxygruppe verwendete tert.-Butoxycarbonyl oder 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, können entweder gleichzeitig oder im Anschluß daran durch bekannte Verfahren abgespalten werden.

Im allgemeinen lassen sich die Kernsäurederivate nach Methoden acylieren, wie sie bereits zur Acylierung von 6-APA, 7-ACA und 7-ADCA angewandt werden. Eine derartige Methode besteht in der Zugabe eines Säurechlorids zu einer Suspension aus der Aminosäure und Harnstoff in Aceton. Wahlweise kann man die Kernsäure auch mit einem Säureanhydridderivat der Seitenkettensäure in einem inerten wasserfreien organischen Lösungsmittel, wie Aceton, Äthylacetat, Methylenchlorid oder Acetonitril, in Gegenwart einer Base, wie Natriumbicarbonat, Pyridin, Triäthylamin oder N-Methylmorpholin, umsetzen. Ferner läßt sich das

Aminosäurederivat zu der entsprechenden Acylaminosäure acylieren, indem man die Kernsäure zuerst mit einem Silyliermittel, wie Hexachlordisilan, unter Bildung des entsprechenden Silylesters umsetzt und anschließend mit einem aktiven Ester, beispielsweise einem Pentachlorphenylester, der der gewünschten Seitenkette entsprechenden Säure zur Reaktion bringt. Ferner kann man auch eine Schotten-Baumann-Acylierung anwenden, wobei man die Aminosäure mit dem entsprechenden Säurechlorid in wässrigem Aceton in Gegenwart von Natriumbicarbonat umsetzt.

Als Acyliermittel geeignete Säurechloride sind beispielsweise Phenylglycylchlorid-hydrochlorid, D-O-Formylmandelsäurechlorid, 2-Phenyl-2-tert.-butoxycarbonylacetylchlorid, D-2-(4-Methoxyphenyl)-2-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)acetylchlorid, D-2-(4-Hydroxyphenyl)-2-formyloxyacetylchlorid, (2,5-Dichlorphenylthio)acetylchlorid oder 2-(2-Thienyl)-2-(tert.-butoxycarbonylamino)acetylchlorid. Im allgemeinen werden solche Verbindungen aus ihren entsprechenden Carbonsäuresalzen durch Umsetzen mit Oxalylchlorid in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart mehrerer Tropfen Dimethylformamid hergestellt.

Gemischte Säureanhydride, die sich zur Acylierung der erfindungsgemäßen Kernsäuren und Kernester verwenden lassen, sind beispielsweise solche, die man durch Umsetzen von Niederalkylchlorformiaten, wie Methylchlorformiat, Äthylchlorformiat oder Isobutylchlorformiat, mit einem Natrium- oder tert.-Aminsalz einer dem gewünschten Acylsubstituenten entsprechenden Carbonsäure erhält. Typische Carbonsäuren, aus denen sich als Acyliermittel geeignete derartige gemischte Säureanhydride herstellen lassen, sind Mandelsäure, 2-Phenyl-2-tert.-butoxycarbonylessigsäure, 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)essigsäure, N-tert.-Butoxycarbonylphenylglycin, 2-(2-Thienyl)-2-(2,2,2-trichloräthoxycarboxy-amino)essigsäure oder 2-(4-Hydroxyphenyl)-2-formylelessigsäure.

Die Acylierung der Kernsäuren führt direkt zu den bevorzugten antibiotisch wirksamen Verbindungen der Formel I. Durch Acylierung der Kernester erhält man bevorzugte 7-Acylamino-(7-methoxy)-3-acyl-3-cephem-4-carbonsäureester, deren 7-Acylamino-gruppe im Hinblick auf eine maximale biologische Wirksamkeit ausgewählt ist.

Die Entfernung der am Kohlenstoffatom in Stellung 4 befindlichen Carbonsäureesterschutzgruppe der 7-Acylamino-(7-methoxy)-3-acyl-3-cephem-4-carbonsäureester führt zu bevorzugten antimikrobiell wirksamen Verbindungen. Die Spaltung des Esterrestes am in Stellung 4 befindlichen Kohlenstoffatom unter Bildung der freien Carboxylfunktion läßt sich mit üblichen Methoden erreichen, wobei die jeweils angewandte spezielle Methode von der jeweils vorhandenen speziellen Esterschutzgruppe abhängt. Die Benzhydryl-, tert.-Butyl- oder 4-Methoxybenzylgruppen lassen sich beispielsweise ohne weiteres durch Behandeln mit einer Säure, wie Trifluoressigsäure, gewöhnlich in Gegenwart eines Carboniumionenstabilisators, wie Anisol, abspalten. Die Dimethylallylesterschutzgruppe wird vorzugsweise durch Lösen des Esters in Ameisensäure bei 0 °C entfernt. Die Entesterung von 2,2,2-Trichloräthyl- oder 2-Jodäthylestern erfolgt durch Behandeln mit Zink sowie einer Säure, wie Ameisensäure, Essigsäure oder Chlorwasserstoffsäure. Die 4-Nitrobenzylesterschutzgruppe läßt sich gewöhnlich durch Hydrieren des Esters in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium oder Rhodium in Suspension oder auf einem Träger, wie Bariumsulfat, Kohle oder Aluminiumoxid, abspalten. Diese Techniken lassen sich selbstverständlich auch genauso gut zur Entfernung ähnlicher Schutzgruppen, wie den entsprechenden Oxycarbonylhydroxy- oder Aminoschutzgruppen, die sich an anderer Stelle der Cephemverbindungen befinden können, einsetzen. So läßt sich beispielsweise eine mit einer tert.-Butylcarbonylgruppe oder einer 4-Methoxybenzylcarbonylgruppe geschützte Aminfunktion deblockieren, indem man die geschützte



Verbindung in einem Gemisch aus gleichen Volumina Anisol und Trifluoressigsäure bei 0 °C löst. Benzhydroyl-7-(2-tert.-butoxycarbonyl-2-phenylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat wird unter ähnlichen Bedingungen in 7-(2-Carboxy-2-phenylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carbonsäure überführt.

Beispiele bevorzugter 7-Acylamino-(7-methoxy)-3-acyl-3-cephem-4-carbonsäuren der Formel I sind folgende Verbindungen:

7-(2-Formyloxy-2-phenylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-/2-Amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)acetamido/-3-(3-butenoyl)-3-cephem-4-carbonsäure,

7-(2-Hydroxy-2-phenylacetamido)-3-benzoyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-(2-Carbomethoxy-2-phenylacetamido)-7-methoxy-3-propionyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-/2-Formyloxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido/-3-(2-methylbutyryl)-3-cephem-4-carbonsäure,

7-(2-Benzoyloxy-2-phenylacetamido)-7-methoxy-3-phenylacetyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-(2-tert.-Butoxycarbonylamino-2-phenylacetamido)-3-(2-methylpropionyl)-3-cephem-4-carbonsäure,

7-(2,5-Dichlorphenylthioacetamido)-7-methoxy-3-(3-butenoyl)-3-cephem-4-carbonsäure,

7-/2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetamido/-3-acetyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-(2-Carboxy-2-phenylacetamido)-7-methoxy-3-propionyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-/2-Amino-2-(2-thienyl)acetamido/-7-methoxy-3-valeryl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-(2-Formyloxy-2-phenylacetamido)-7-methoxy-3-phenylacetyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-/2-(4-Nitrobenzyloxycarbonylamino)-2-(2-thienyl)acetamido/-3-cyclohexylcarbonyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-(2-tert.-Butoxycarbonyl-2-phenylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carbonsäure,

7-/2-Formyloxy-2-(4-chlorphenyl)-acetamido/-3-phenylacetyl-3-cephem-4-carbonsäure und

7-/2-Hydroxy-2-(3-chlor-4-hydroxyphenyl)acetamido/-3-(2-methylpropionyl)-3-cephem-4-carbonsäure.

Die freien Säuren der Formel I bilden mit einer Reihe anorganischer und organischer Basen Carboxylatsalze. Pharmazeutisch unbedenklich Carboxylate erhält man durch Umsetzen der freien Säuren mit Basen, wie Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumhydroxid, Kalium-2-äthylhexanoat, Calciumcarbonat, Äthylamin oder 2-Hydroxyäthylamin. Bevorzugte Carboxylatsalze sind die Alkalisalze. Eine bevorzugte Base zur Bildung des Kaliumsalzes ist Kalium-2-äthylhexanoat. Die Carboxylatsalze lassen sich durch Ansäuern wieder in die freien Säuren überführen. Die freien Säuren und ihre Carboxylate sind als erfindungsgemäß äquivalent anzusehen.

Die Cephemantibiotica der Formel I sind verhältnismäßig nicht-toxische Substanzen, die sich zur Bekämpfung von Infektionen

bei warmblütigen Säugetieren eignen, wenn man sie in pharmazeutisch geeigneten nichttoxischen Dosen parenteral verabreicht. Sie lassen sich darüber hinaus beispielsweise auch mit Wasser oder isotoner Salzlösung zu flüssigen pharmazeutischen Formen verarbeiten und durch intramuskuläre Injektion oder durch intravenöse Verabfolgung verabreichen, und zwar in Dosen von etwa 125 mg bis 16 g pro Tag, und zwar je nach dem Körpergewicht des Patienten, dem zu behandelnden Krankheitszustand sowie anderen Faktoren, die vom jeweiligen Arzt zu berücksichtigen sind. Zur Bekämpfung von Infektionen bei besonderen Infektionsträgern läßt sich das gewünschte Ausmaß der Behandlung auch durch wiederholte Verabreichung kleinerer Dosen erreichen. Die antibiotisch wirksamen Verbindungen lassen sich in Form der freien Säure oder in Form eines pharmazeutisch unbedenklichen nichttoxischen Salzes verabfolgen, wie beispielsweise des Natrium- oder Kaliumsalzes.

Zur Herstellung der als Ausgangsmaterialien für die Verbindungen der Formel I benötigten 3-Formyl-2-cephemderivate gibt es verschiedene Methoden. Zuerst wurden diese Verbindungen in Journal of the American Chemical Society 88, 852 (1966) als Zwischenprodukte für die Totalsynthese von Cephalosporin C beschrieben. Im allgemeinen werden 3-Formylcephemverbindungen hergestellt, indem man die entsprechenden 3-Hydroxymethylcephemderivate mit Mangandioxid oder Chromtrioxid, vorzugsweise Chromtrioxid in Schwefelsäure-Wasser, was man normalerweise als Jones-Reagens bezeichnet, oxydiert.

Wahlweise kann man die 7-Acylamino-3-hydroxymethyl-2-cephem-4-carbonsäuren unter Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon nach den Angaben der US-PS 3 682 903 auch direkt in ihre 3-Formylderivate oxydieren und anschließend verestern.

Die 7-Acylamino-7-methoxy-3-formyl-2-cephem-4-carbonsäuren und -ester lassen sich aus den entsprechenden 7-Acylamino-7-methoxy-3-acetoxymethylcephemderivaten, beispielsweise

7-Methoxycephalothin, nach Verfahren herstellen, die mit den oben für die Umwandlung nicht methoxylierter Cephalosporine in die jeweiligen 3-Formylcephemausgangsmaterialien beschriebenen Arbeitsweisen identisch sind.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele weiter erläutert. In diesen Beispielen werden die Infrarotabsorptionsspektren und die magnetischen Kernresonanzspektren jeweils durch IR und durch NMR abgekürzt. Es sind nur diejenigen IR-Absorptionen angegeben, die von der Carbonylfunktion des  $\beta$ -Lactamrings oder anderen signifikanten Funktionalitäten daran die deutliche IR-Absorptionen ergeben. Die Bestimmung der magnetischen Kernresonanzspektren erfolgt mit einem Varian-Associated T-60 Spektrometer unter Verwendung von Tetramethylsilan als Bezugsstandard. Die chemischen Verschiebungen sind als delta-Werte in Teilen pro Million (ppm) ausgedrückt, und die Kopplungskonstanten (J) sind als Hz in Schwingungen pro Sekunde angegeben.

### Herstellung von Ausgangsmaterialien

#### Herstellung 1

##### A. Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine Aufschlammung aus 7-(2-Thienylacetamido-3-hydroxymethyl-2-cephem-4-carbonsäure (23,6 g, 67 mMol) in 500 ml Äthylacetat wird tropfenweise mit einer Lösung von Diphenyldiazomethan (19,4 g, 0,1 Mol) in 50 ml Äthylacetat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten auf Rückflußtemperatur erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt und schließlich im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit einem Liter eines 1:1-Gemisches aus Äthyläther und Petroläther gewaschen, wodurch man

pinkfarbenes festes Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-hydroxymethyl-2-cephem-4-carboxylat (33 g, 94,2 % Ausbeute) erhält.

Eine Lösung des Benzhydrylestere in einem Liter Aceton wird unter Rühren tropfenweise mit 33,6 ml (76 mMol, 1,2 Äquivalent) Chromsäure versetzt. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch 8 Minuten bei Raumtemperatur. Sodann gibt man Isopropylalkohol (35 ml) zu und rührt das Gemisch weitere 5 Minuten. Das Reaktionsgemisch wird dann im Vakuum auf ein geringes Volumen eingedampft und mit Äthylacetat (zweimal 400 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt und der Reihe nach mit Wasser (viermal), Natriumbicarbonatlösung, Wasser, 1n Chlorwasserstoffsäure und Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend mit Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen im Vakuum zur Trockne erhält man 31,3 g (95,4 %) rohes Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat, das entweder durch Umkristallisieren aus Toluol (Ausbeute 43 %) oder durch Chromatographieren über Silicagel (50 g) unter Verwendung von Benzol-Äthylacetat als Eluiermittel (22 g, Ausbeute 62 %) gereinigt wird. Durch Umkristallisieren des dabei erhaltenen Produkts aus Methylenchlorid-Hexan erhält man weiße Nadeln (Smp. 149 bis 150 °C): IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1785 ( $\beta$ -Lactam C=O), 1680 (Amid C=O) und  $2830\text{ cm}^{-1}$  (Formyl C=O); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,80 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 5,12 (d, 1,  $J = 4,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,40 (q, 1,  $J = 4,0$  und  $8,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,51 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ) und 9,20 (s, 1, CHO).

Analyse für  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ :

berechnet: C 62,53; H 4,28; N 5,40;

gefunden: C 62,33; H 4,19; N 5,17.

B. Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat (21,5 g, 41,5 mMol) wird mit 11,6 ml Äthylenglycol (0,2 Mol) und Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,197 g, 1,04 mMol) in 500 ml Benzol vermischt. Das erhaltene Gemisch wird dann unter Einsatz einer Dean-Stark-Falle (es werden 1,5 ml Wasser aufgefangen) auf Rückflußtemperatur erhitzt, abgekühlt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das Produkt wird in Äthylacetat aufgenommen und der Reihe nach mit Natriumbicarbonatlösung (zweimal), Wasser (zweimal) und Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das durch Eindampfen der Lösung im Vakuum zur Trockne erhaltene Produkt wird anschließend über 40 g Silicagel unter Verwendung von Benzol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Durch Umkristallisieren des gereinigten Produkts aus Methylenchlorid-Hexan erhält man Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-cephem-4-carboxylat in Form farbloser Nadeln (15,07 g, 64,2 %): Smp. 142 - 143 °C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1780 cm<sup>-1</sup> (β-Lactam C=O); NMR (CDCl<sub>3</sub>) delta 3,3 - 3,9 (m, 4, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2, Seitenketten-CH<sub>2</sub>), 5,10 (d, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,17 (s, 1, Acetal-CH), 5,21 (s, 1, C<sub>4</sub>-H) und 5,45 (q, 1, J = 4,0 und 8,0 Hz, C<sub>7</sub>-H).

Analyse für C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

berechnet: C 61,69; H 4,66; N 4,98;

gefunden: C 61,69; H 4,43; N 5,10.

C. Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(2-bromäthoxycarbonyl)-2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-cephem-4-carboxylat (15,07 g, 26,8 mMol) wird mit N-Bromsuccinimid (5,25 g, 29,5 mMol) und Azobisisobuttersäurenitril

(36,5 mg, 0,26 mmol, 0,01 Äquivalent) in 1200 ml Benzol vermischt. Das Gemisch wird 20 Minuten leicht auf Rückflußtemperatur erhitzt, abgekühlt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch man ein dunkel gefärbtes Produkt erhält. Durch Chromatographieren dieses Produkts über 30 g Silicagel unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel gelangt man zu 7,61 g (44,4 %) Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(2-bromäthoxycarbonyl)-2-cephem-4-carboxylat: Smp. 129 bis 130°; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup> (β-Lactam C=O); NMR (CDCl<sub>3</sub>) delta 3,25 (t, 2, J = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>Br), 3,83 (s, 2, Seitenketten-CH<sub>2</sub>), 4,30 (t, 2, J = 6,0 Hz, O-CH<sub>2</sub>-), 4,95 (d, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,45 (q, 1, J = 4,0 und 8,0 Hz C<sub>7</sub>-H), 5,50 (s, 1, C<sub>4</sub>-H) und 7,80 (s, 1, C<sub>2</sub>-H).

Analyse für C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>:

berechnet: C 54,29; H 3,93; N 4,37;

gefunden: C 54,22; H 3,90; N 4,27.

D. Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(2-jodäthoxycarbonyl)-2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(2-bromäthoxycarbonyl)-2-cephem-4-carboxylat (7,61 g, 12 mmol) wird mit Natriumjodid (6,75 g, 45 Milliäquivalent) in 100 ml Aceton vermischt. Das Reaktionsgemisch wird entgast und dann unter Rühren 16 Stunden auf 35 °C erhitzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und der Reihe nach mit Wasser (dreimal) und Salzlösung gewaschen und dann mit Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der Äthylacetatlösung im Vakuum zur Trockne erhält man 7,78 g (95,5 %) Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(2-jodäthoxycarbonyl)-2-cephem-4-carboxylat: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1785 cm<sup>-1</sup> (β-Lactam C=O); NMR (CDCl<sub>3</sub>) delta 2,96 (t, 2, J = 7,0 Hz, -CH<sub>2</sub>J), 3,80 (s, 2, Seitenketten-CH<sub>2</sub>), 4,24 (t, 2, J = 7,0 Hz, -OCH<sub>2</sub>-), 4,95 (d, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,24 (q, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>7</sub>-H, restliches Signal von C<sub>4</sub>-H überdeckt), 5,50 (s, 1, C<sub>4</sub>-H) und 7,80 (s, 1, C<sub>2</sub>-H).

E. Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-carboxy-2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(2-jodäthoxycarbonyl)-2-cephem-4-carboxylat (2,79 g, 4,05 mMol) wird in einem Gemisch aus 8 ml Eisessig und 48 ml Dimethylformamid bei 0 °C gerührt und dann mit 2,79 g Zinkstaub (10,5 Äquivalent) 1,5 Stunden umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Äthylacetat verdünnt und durch einen Celitefilter filtriert. Das Filtrat wird der Reihe nach mit Natriumbicarbonatlösung (dreimal), Wasser, 1n Chlorwasserstoffsäure und Salzlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der Lösung im Vakuum zur Trockne erhält man 1,92 g (89 %) Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-carboxy-2-cephem-4-carboxylat: NMR (CDCl<sub>3</sub>) delta 3,84 (s, Seitenketten-CH<sub>2</sub>), 4,99 (d, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,45 (m, C<sub>4</sub>-H und C<sub>7</sub>-H) und 7,80 (s, C<sub>2</sub>-H).

F. Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-äthylcarbonyldioxy-carbonyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte (-10 °C) Lösung von Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-carboxy-2-cephem-4-carboxylat (0,267 g, 0,5 mMol) in 20 ml Methylenchlorid wird unter Rühren sowie unter Argon mit 0,051 g Triäthylamin (0,5 mMol) versetzt. Nach mehrminütigem Rühren bei -10 °C kühlt man das Gemisch auf -20 °C ab und versetzt es mit 0,162 g (1,5 mMol) Äthylchlorformiat. Das Reaktionsgemisch wird dann 30 Minuten bei -20 °C gerührt, worauf man es auf 0 °C kommen läßt. Anschließend gibt man kaltes Äthylacetat zu und wäscht die erhaltene Lösung der Reihe nach mit kaltem Wasser, kalter 1n Chlorwasserstoffsäure und kalter Salzlösung, worauf man sie über Natriumsulfat trocknet. Durch Eindampfen der Lösung im Vakuum zur Trockne erhält man 283 mg (93,5 %) des gemischten Anhydrids in Form eines farblosen



Schaums: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1798\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam C=O); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34 (t, 3,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,80 (s, 1, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 4,30 (q, 2,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5,02 (d, 1,  $J = 4,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,40 (q, 1,  $J = 4,0$  und  $8,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,55 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ) und 4,72 (s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

### Herstellung 2

#### 7-(2-Thienylacetamido)-7-methoxy-3-acetoxymethyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte ( $0^\circ\text{C}$ ) Lösung von 7,75 g 7-(2-Thienylacetamido)-7-methoxy-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure (hergestellt aus Cephalothin nach den Angaben von J. Amer. Chem. Soc. 95, 2403 (1973) in 46 ml trockenem Pyridin wird unter Rühren mit 5,02 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Kühlen 2 Stunden gerührt, worauf man es im Vakuum fast zur Trockne eindampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst, und die erhaltene Lösung extrahiert man dreimal mit wässrigem Natriumbicarbonat. Die wässrigen Extrakte werden vereinigt, mit Äthylacetat überschichtet und mit kalter 1n Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhält man 5,29 g (68,2 %) der Titelverbindung in Form eines braunen Schaums. Die Dünnschichtchromatographie des Methylesters von Diazomethan ergibt einen einzigen Fleck. Zur Identifizierung wird eine kleine Menge der entstandenen Säure mit Diphenyldiazomethan auch in den entsprechenden Benzhydrylester überführt. Durch Chromatographieren über einer kleinen Silicagelsäule erhält man reines Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-acetoxymethyl-2-cephem-4-carboxylat: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1780\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,92 (s, 3, OAc), 3,42 (s, 3,  $\text{OCH}_3$ ), 3,85 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 4,55 (s, 2,  $-\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 5,01 (m, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5,35 (s, 1,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) und 6,35 (m, 6,  $\text{CH}_2$ ).

Herstellung 3Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine Lösung von 1,34 g 7-(2-Thienylacetamido)-7-methoxy-3-acetoxymethyl-2-cephem-4-carbonsäure in 4 ml Aceton und 40 ml Wasser wird mit 6,3 ml 1n Natriumhydroxid versetzt. Die erhaltene braune Lösung wird dann 15 Stunden bei 45 °C gerührt /J. Chem. Soc. 1142 (1966)/. Das Gemisch wird anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Äthylacetat überschichtet und mit kalter 1n Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und erneut mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatextrakte werden vereinigt, zweimal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen des Äthylacetatextrakts unter Vakuum zur Trockne erhält man 1,06 g (87,5 Prozent) 7-(2-Thienylacetamido)-7-methoxy-3-hydroxymethyl-2-cephem-4-carbonsäure in Form eines braunen Schaums. Die Rohsäure wird in 200 ml Aceton gelöst und dann mit 1,15 Äquivalent Chromsäure oxydiert. Das Oxydationsgemisch wird 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Minuten dampft man das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne ein. Der dabei erhaltene Rückstand wird in einer Aufschlammung aus Äthylacetat und Wasser gelöst. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch man 637 mg 7-(2-Thienylacetamido)-7-methoxy-3-formyl-2-cephem-4-carbonsäure in Form eines Schaums erhält. Die Säure wird hierauf in 3 ml Aceton und 100 ml Äthylacetat gelöst und dann mit überschüssigem Diphenyldiazomethan umgesetzt. Das Gemisch wird auf Rückflußtemperatur erhitzt, worauf man es auf Raumtemperatur abkühlen läßt. Durch Chromatographieren des Gemisches über 100 g Silicagel unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel erhält man 0,509 g (33,8 %)

eines weißen Schaums, der aufgrund seines NMR-Spektrums ein Gemisch aus dem Benzhydrylester des als Ausgangsmaterial verwendeten 3-Acetoxyethyl-2-cephem und der Titelverbindung, nämlich Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat, ist: NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,40 (s, 3,  $\text{OCH}_3$ ) 3,84 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 5,44 (s, 1,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,60 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 4,88 ( $\text{C}_2\text{-H}$ ) und 9,20 (s, 1,  $-\text{CHO}$ ).

### Herstellung der Endprodukte

#### B e i s p i e l 1

#### Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(1-hydroxyäthyl)- 2-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte ( $-73^\circ\text{C}$ ) Lösung von 5,19 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat in 60 ml Tetrahydrofuran wird unter einer Argonatmosphäre und unter Rühren mit 10 ml einer kalten ( $-10^\circ\text{C}$ ) dreimolaren Lösung von Methylmagnesiumbromid in Äthyläther versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Kühlen 4 Minuten gerührt und dann mit 10 ml 1n Chlorwasserstoffsäure versetzt. Die Lösung läßt man anschließend in einem Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  kommen. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Verwendung von kaltem Äthylacetat und 1n Chlorwasserstoffsäure in einen Scheidetrichter übertragen. Die organische Schicht wird abgetrennt und mit kalter 1n Chlorwasserstoffsäure (zweimal) sowie Salzlösung (zweimal) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhält man ein Rohprodukt, das über Silicagel unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert wird, wodurch man 3,40 g (63,9 %) der Titelverbindung in Form eines Gemisches aus

den diastereoisomeren Carbinolen erhält. Obwohl beide Isomere etwa die gleichen  $R_f$ -Werte haben, lassen sie sich durch sorgfältige Fraktionierung auf einer Säule in die beiden reinen Isomeren auftrennen. Das Isomer I (das zuerst von der Säule eluiert wird) wird aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert, wodurch man weiße Kristalle erhält (Smp. 133,5 bis 134,5 °): IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1782\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam  $\text{C=O}$ ); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,17 (d, 3,  $J = 6,0\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ), 2,85 (breit s, 1,  $-\text{OH}$ ), 3,79 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 4,27 (m, 1,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ), 5,10 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5,13 (d, 1,  $J = 4,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,49 (q, 1,  $J = 4,0$  und  $8,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ) und 6,31 (s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

Analyse für  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ :

berechnet: C 62,90; H 4,90; N 5,24;

gefunden: C 63,09; H 5,01; N 5,27.

Das ebenfalls erhaltene amorphe Isomer II hat folgende physikalische Eigenschaften: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1782\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam  $\text{C=O}$ ); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,15 (d, 3,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ), 2,72 (breit s, 1,  $-\text{OH}$ ), 3,80 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 4,27 (m, 1,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ), 5,12 (d, 1,  $J = 4,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,30 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5,49 (q, 1,  $J = 4,0$  und  $8,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ) und 6,22 (s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

Durch weiteres Eluieren der Chromatographensäule erhält man 0,176 g (5 %) eines ziemlich polaren Materials (zwei Flecken im Dünnschichtchromatogramm), das in den Auffangröhrchen kristallisiert und als Diastereoisomergemisch des Cephemlactons identifiziert wird, das von der intramolekularen Cyclisierung der C-3-Hydroxyäthylgruppe und der C-4-Carbonsäureesterfunktionalität herrührt. Durch Umkristallisieren dieses Materials aus Methylenchlorid-Hexan erhält man lange weiße Nadeln: Smp. 248 bis 249 ° (Zersetzung): NMR ( $\text{DCCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (d, 3,  $J = 7,0\text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ), 3,83 (s, 2,

Seitenketten-CH<sub>2</sub>), 5,10 (d, 1, J = 5,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,31 (m, 1, J = 7,0 Hz, -CH(OH)CH<sub>3</sub>), 5,86 (q, 1, J = 5,0 und 8,0 Hz, C<sub>7</sub>-H).

### B e i s p i e l 2

#### Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine Lösung von 2,98 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(1-hydroxyäthyl)-2-cephem-4-carboxylat in 200 ml Aceton wird unter Rühren tropfenweise mit 2,83 ml einer 2,26 molaren Chromsäurelösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, worauf man etwa 10 ml Isopropanol zugibt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 Minuten gerührt und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus Äthylacetat und Wasser aufgenommen und mit Hilfe von Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen. Die organische Schicht wird abgetrennt und der Reihe nach mit Salzlösung (viermal), Natriumbicarbonatlösung, Wasser, 1n Chlorwasserstoffsäure und Salzlösung (zweimal) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der nach Eindampfen der Lösung im Vakuum erhaltene Rückstand wird über einer Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacet als Eluiermittel chromatographiert, wodurch man 2,11 g (71,2 %) der Titelverbindung erhält:

NMR (CDCl<sub>3</sub>) delta 2,20 (s, 3,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$ ), 3,83 (s, 2, Seitenketten-CH<sub>2</sub>), 4,98 (d, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,47 (q, 1, J = 4,0 und 8,0 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,60 (s, 1, C<sub>4</sub>-H) und 7,54 (s, 1, C<sub>2</sub>-H).

### B e i s p i e l 3

#### Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte (5 °C) Lösung von 0,512 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat in 45 ml Chloroform

wird unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0,215 g einer 85-prozentigen m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Chloroform versetzt. Anschließend läßt man das Gemisch auf Raumtemperatur kommen. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Natriumbicarbonatlösung (zweimal) und Salzlösung (zweimal) gewaschen und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der getrockneten Chloroformlösung im Vakuum erhält man ein Rohprodukt, das man mit einer Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel reinigt. Das gereinigte Zwischenprodukt 3-Cephemsulfoxid (0,216 g, 41 %) wird in 20 ml Dimethylformamid gelöst, worauf man die erhaltene Lösung kurz abkühlt und mit 0,086 ml Phosphortrichlorid behandelt. Das Gemisch wird dann 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die dabei erhaltene dunkelbraune Lösung wird unter Verwendung von kaltem Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen und dann der Reihe nach mit kalter Natriumbicarbonatlösung (zweimal), Salzlösung (dreimal), 1n Chlorwasserstoffsäure und Salzlösung (zweimal) gewaschen und anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der getrockneten Lösung im Vakuum erhält man ein Rohprodukt, das nach Chromatographieren über 5 g Silicagel unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel 0,146 g (69,5 %) der Titelverbindung in Form eines weißen amorphen Feststoffs ergibt. Dieser Feststoff führt nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Aceton-Hexan zu weißen Nadeln:

Smp. 201 bis 202 ° (Zersetzung); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1800 \text{ cm}^{-1}$   
( $\beta$ -Lactam C=O);  $\text{UV}_{\text{max}}$  (3A  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )  $285 \text{ m}_\mu$  (epsilon  $1,04 \times 10^4$ ):

O

NMR (DMSO d-6) delta 2,18 (s, 3,  $-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{CH}_3$ ), 3,84 (breit s, 4, Seitenketten- $\text{CH}_2$  plus  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5,23 (d, 1,  $J = 5,0 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) und 5,88 (q, 1,  $J = 5,0$  und  $8,0 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ).

## B e i s p i e l 4

7-(2-Thienylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carbonsäure

Eine gekühlte (5 °C) Aufschlammung von 0,100 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat in 1 ml Anisol wird unter Rühren mit 1 ml kalter Trifluoressigsäure versetzt. Der Ester geht sofort in Lösung. Die erhaltene farblose Lösung wird unter Kühlen 20 Minuten gerührt und dann mit etwa 40 ml n-Heptan versetzt. Die hierbei erhaltene Lösung dampft man anschließend im Vakuum auf ein geringes Volumen ein, wodurch ein weißer Feststoff ausfällt. Der Feststoff wird von dem Gemisch abfiltriert und dann in Aceton gelöst. Die Acetonlösung wird filtriert und anschließend im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst, und die erhaltene Lösung extrahiert man dreimal mit kalter Natriumbicarbonatlösung. Die wässrigen Extrakte werden vereinigt, mit Äthylacetat überschichtet und mit 1n Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Äthylacetatschicht wird abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der Äthylacetatschicht im Vakuum zur Trockne erhält man 0,067 g der Titelverbindung in Form eines fahlgelben Feststoffes, der aus Methylenchlorid-Hexan nicht kristallisiert: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1802 cm<sup>-1</sup> (β-Lactam C=O); NMR (Aceton

O

d-6) delta 1,74 (s, 3, -<sup>O</sup>CCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 2, C<sub>2</sub>-H), 3,82 (s, 2, Seitenketten-CH<sub>2</sub>), 5,12 (d, 1, J = 5,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,95 (q, 1, J = 5,0 und 8,0 Hz, C<sub>7</sub>-H).

4'-Nitrobenzyl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte (5 °C) Aufschlammung aus 0,535 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat in 1 ml Anisol wird unter Rühren mit 1 ml kalter Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Kühlen 15 Minuten gerührt, worauf man 30 ml n-Heptan zugibt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum auf ein geringes Volumen eingedampft und dann mit weiteren 30 ml n-Heptan versetzt. Die erhaltene Lösung wird unter Kühlen 5 Minuten gerührt und dann filtriert. Der dabei erhaltene Feststoff wird in Aceton gelöst. Die Acetonlösung wird filtriert, im Vakuum auf ein geringes Volumen eingedampft und dann unter Verwendung von Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen. Die Lösung wird zweimal mit kalter wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die wässrigen Extrakte werden vereinigt, mit Äthylacetat überschichtet und mit 1N Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die organische Schicht wird abgetrennt, zweimal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der organischen Lösung im Vakuum zur Trockne erhält man 0,337 g 7-(2-Thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carbonsäure in Form eines weißen Schaums. Eine Lösung dieses Produkts in Äthylacetat wird mit überschüssigem 4-Nitrophenyldiazomethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne eingedampft, worauf man den Rückstand mit einer Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Hierbei erhält man 0,229 g (45,6 %) der Titelverbindung, die nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Hexan zu weißen Nadeln (Smp. 149 bis 150 °C) führt: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1791 cm<sup>-1</sup> (β-Lactam C=O); NMR (CDCl<sub>3</sub>) delta 2,28



$\overset{\text{O}}{\parallel}$   
 (s, 3,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$ ), 3,84 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 5,10 (d, 1,  $J=4,0$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,28 (breit s, 2, Ester- $\text{CH}_2$ ), 5,50 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5,53 (q, 1,  $J = 4,0$  und  $8,0$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ) und 7,70 (s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

Analyse für  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ :

berechnet: C 52,69; H 3,82; N 8,38;

gefunden: C 52,97; H 3,74; N 8,45.

### B e i s p i e l 6

#### Benzhydryl-7-amino-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Phosphorpentachlorid (0,478 g) wird unter Rühren zu einer Lösung von 1,065 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat und 0,199 ml Pyridin in 9 ml Methylenchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 2,5 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 Minuten in einem Eisbad abgekühlt, mit 0,985 ml Isobutanol versetzt und dann eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch nachfolgende Zugabe von n-Hexan entsteht ein brauner Feststoff, von dem die Flüssigkeit dekantiert wird. Der Rückstand wird in einer Aufschlämmung aus Äthylacetat und wässrigem Natriumbicarbonat gelöst und unter Verwendung von Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen. Die organische Schicht wird abgetrennt und der Reihe nach mit wässriger Natriumbicarbonatlösung, Wasser sowie Salzlösung (zweimal) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhaltene Produkt wird über eine Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert, wodurch man 0,521 g (64 %) der Titelverbindung in Form eines lohfarbenen Schaums erhält: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1782\text{ cm}^{-1}$

( $\beta$ -Lactam C=O); NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) delta 1,75 (s, 2,  $-\text{NH}_2$ ), 2,17

(s, 3,  $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}\text{CH}_3$ ), 4,50 (d, 1,  $J = 4,0$  Hz), 4,85 (d, 1,  $J = 4,0$  Hz),  
5,61 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6,87 (s, 1, Ester-CH), 7,4 (s, 10, ArH)  
und 7,69 (s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

### B e i s p i e l 7

#### 4'-Nitrobenzyl-7-amino-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine Aufschlammung aus 1,003 g 4'-Nitrobenzyl-7-(2-thienyl-acetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat in 6 ml Methylenchlorid wird unter Rühren mit 0,199 ml Pyridin und 0,478 g Phosphorpentachlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter einer Argonatmosphäre 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach kurzem Abkühlen des Reaktionsgemisches in einem Eisbad werden 0,985 ml Isobutanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch nachfolgende Zugabe von n-Hexan entstehen purpurfarbene Kristalle, die abfiltriert und dann in einer Aufschlammung aus Äthylacetat und wässriger Natriumbicarbonatlösung gelöst werden. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit wässriger Natriumbicarbonatlösung sowie Salzlösung (zweimal) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhaltene Rückstand wird über eine Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert, wodurch man 0,608 g (80,5 %) der Titelverbindung in Form einer lohfarbenen gummiartigen Masse erhält: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1784\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam C=O); NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) delta 2,00 (s, 2,  $-\text{NH}_2$ ), 2,37

(s, 3,  $-\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}\text{CH}_3$ ), 4,79 (d, 1,  $J = 4,0$  Hz), 5,15 (d, 1,  $J = 4,0$  Hz),  
7,90 (s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ) und 7,60 - 8,30 (ArH).

## B e i s p i e l 8

Benzhydryl-7-amino-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat

Eine Aufschlammung von 0,457 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat in 5 ml Methylenchlorid wird mit 0,085 ml Pyridin und 0,205 g Phosphorpentachlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach kurzem Abkühlen des Reaktionsgemisches in einem Eisbad werden 0,425 g Isobutanol zugegeben. Hierauf wird das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur weiter gerührt und dann tropfenweise mit n-Hexan versetzt, wodurch ein Niederschlag entsteht. Dieser Niederschlag wird nach kurzem Abkühlen des Reaktionsgemisches in einem Eisbad durch Abgießen der überstehenden Flüssigkeit isoliert. Das auf diese Weise isolierte Produkt wird in einer Aufschlammung aus Äthylacetat und wässrigem Natriumbicarbonat gelöst. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit wässriger Natriumbicarbonatlösung sowie mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhält man 0,270 g (77,9 %) der Titelverbindung in Form eines braunen Schaums: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1795\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam  $\text{C=O}$ ); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,08

(s, 3,  $-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{CH}_3$ ), 2,45 (breit, s, 2,  $-\text{NH}_2$ ), 3,61 (m, 2,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,85 (m, 2,  $\text{C}_6\text{-H}$  und  $\text{C}_7\text{-H}$ ).

## B e i s p i e l 9

Benzhydryl-7-(2-formyloxy-2-phenylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte ( $5^\circ\text{C}$ ) Lösung von 0,270 g Benzhydryl-7-amino-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran

wird unter Rühren mit 0,0612 g Natriumbicarbonat und anschließend tropfenweise mit einer Lösung von 0,144 g 2-Formyloxy-2-phenylacetylchlorid in 2 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Kühlen 30 Minuten gerührt, worauf man es unter Verwendung von kaltem Äthylacetat in einen Scheidetrichter überträgt, mit Wasser und anschließend mit Salzlösung (zweimal) wäscht und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat trocknet. Der durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhaltene Rückstand wird über eine Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Hierbei erhält man 0,194 g (51,2 %) der Titelverbindung in Form eines weißen Schaums: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1800\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam C=O); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,02 (s, 3,

$\overset{\text{O}}{\parallel}$   
 $-\text{C}-\text{CH}_3$ ), 3,27, 3,53 (ABq, 2,  $J = 19,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4,86 (d, 1,  $J = 5,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,80 (q, 1,  $J = 5,0$  und  $9,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6,22 (s, 1, Seitenketten-CH), 7,00 (s, 1, Benzhydryl-CH) und 8,10 (s, 1, Seitenketten-CHO).

#### B e i s p i e l 10

##### 7-(2-Formyloxy-2-phenylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carbonsäure

Eine gekühlte ( $5\text{ }^\circ\text{C}$ ) Aufschlammung von 0,194 g Benzhydryl-7-(2-formyloxy-2-phenylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat in 10 ml Anisol wird unter Rühren mit 1 ml kalter Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Kühlen 15 Minuten gerührt, worauf man 30 ml n-Heptan zugibt und die erhaltene Lösung im Vakuum auf ein geringes Volumen eindampft. Anschließend gibt man weitere 30 ml n-Heptan zu und rührt die erhaltene Lösung 5 Minuten unter Kühlen in einem Eisbad. Der dabei anfallende Feststoff wird von der n-Heptanlösung abfiltriert und in Aceton gelöst. Die Acetonlösung wird filtriert

und dann im Vakuum auf ein geringes Volumen eingedampft. Der Rückstand wird unter Verwendung von kaltem Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen, und die erhaltene Äthylacetatlösung wird anschließend zweimal mit kalter wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die wässrigen Extrakte werden vereinigt, mit kaltem Äthylacetat überschichtet und mit kalter 1n Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die organische Schicht wird abgetrennt, zweimal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen des Extrakts im Vakuum zur Trockne erhält man 0,136 g (99,3 %) der Titelverbindung in Form eines weißen Schaums. Dieser Schaum kristallisiert weder aus Aceton-Hexan noch aus Chloroform-Hexan: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1805\text{ cm}^{-1}$  (B-Lactam C=O); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,70

(s, 3,  $-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{CH}_3$ ), 3,70 (s, 2,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5,06 (d, 1,  $J = 5,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,92 (q, 1,  $J = 5,0$  und  $8,0\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6,30 (s, 1, Seitenketten-CH), 7,6 (10, ArH) und 8,40 (s, 1, -CHO).

### B e i s p i e l 11

#### 4'-Nitrobenzyl-7-(2-tert.-butoxycarbonylamino-2-phenylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte ( $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ) Lösung von 0,485 g 2-tert.-Butoxycarbonylamino-2-phenylelessigsäure und 30 ml Tetrahydrofuran wird unter einer Argonatmosphäre sowie unter Rühren mit 0,212 ml n-Methylmorpholin und anschließend mit 0,174 ml 97-prozentigem Methylchlorformiat versetzt. Das erhaltene Gemisch wird anschließend 10 Minuten bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Hierauf wird das Gemisch auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 0,608 g 4'-Nitrobenzyl-7-amino-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat in 8 ml Tetrahydrofuran versetzt. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch 30 Minuten lang bei  $-25$  bis  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ . Das erhaltene Reaktionsgemisch wird dann unter Verwendung von kaltem

Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen und der Reihe nach mit kalter 1n Chlorwasserstoffsäure, kalter wässriger Natriumbicarbonatlösung sowie Salzlösung gewaschen und anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum erhaltene Produkt wird chromatographisch über eine Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel gereinigt. Hierbei erhält man 0,305 g (63 %) der Titelverbindung in Form eines weißen Schaums: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1793 cm<sup>-1</sup> (β-Lactam C=O); NMR (CDCl<sub>3</sub>)

delta 1,44 (s, 9, tert.-Butyl), 2,27 (s, 3, -C<sup>O</sup>CH<sub>3</sub>), 5,15 (d, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,33 (s, 2, Ester-CH<sub>2</sub>), 5,59 (s, 1, C<sub>4</sub>-H), 5,66 (q, 1, J = 4,0 und 8,0 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,96 (d, 1, J = 6,0 Hz, Seitenketten-CH), 7,5 (5, ArH), 7,6 - 8,3 (m, 4, Ester-ArH) und 7,65 (s, 1, C<sub>2</sub>-H),

#### B e i s p i e l 12

Benzhydryl-7-/2-(1-carbomethoxy-2-propenylamino)-2-phenylacet-  
amido/-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte (-15 °C) Aufschlammung von 0,381 g 2-(1-Carbomethoxy-2-propenylamino)-2-phenylelessigsäure und 25 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren mit 3 Tropfen N,N-Dimethylbenzylamin und 0,109 ml Methylchlorformiat versetzt. Anschließend rührt man das Reaktionsgemisch 10 Minuten unter einer Stickstoffatmosphäre. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird dann auf -20 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 0,521 g Benzhydryl-7-amino-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat in 5 ml Tetrahydrofuran versetzt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch unter Kühlen sowie unter einer Argonatmosphäre etwa eine Stunde gerührt und dann unter Verwendung von kaltem Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen. Die organische Lösung wird mit

kalter 1n Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhaltene Produkt wird chromatographisch über eine Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel gereinigt. Hierbei erhält man 0,556 g (68 %) der Titelverbindung in Form eines lohfarbenen Schaums:

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,79 (s, 3, Vinylmethyl), 2,17 (s, 3,

$\overset{\text{O}}{\parallel}$   
 $-\text{CCH}_3$ , 3,63 (s, 5, Seitenketten- $\text{CH}_2$  plus  $-\text{OCH}_3$ ), 2,75 (s, 1) und 4,90 (d, 1,  $J = 4,0 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ).

### B e i s p i e l 13

#### Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(1-hydroxypropyl)-2-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte ( $-73^\circ\text{C}$ ) Lösung von 1,559 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat und 20 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Rühren mit 3,13 ml 2,88 m Äthylmagnesiumbromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 4 Minuten bei  $-73^\circ\text{C}$  gerührt und dann mit 10 ml 1n Chlorwasserstoffsäure versetzt. Anschließend läßt man die Lösung auf  $0^\circ\text{C}$  kommen. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Verwendung von kaltem Äthylacetat sowie kalter 1n Chlorwasserstoffsäure in einen Scheidetrichter übertragen. Die organische Schicht wird abgetrennt und zeimal mit kalter 1n Chlorwasserstoffsäure sowie zweimal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhaltene Produkt wird chromatographisch über Silicagel unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel gereinigt. Hierbei erhält man 0,140 g des als Ausgangsmaterial verwendeten 3-Formyl-2-cephemesters sowie 0,507 g (30,6 %) der Titelverbindung in Form eines Diastereomergemisches: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1783 \text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam  $\text{C=O}$ ); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

delta 0,80 (m,  $J = 6,0$  Hz, 3,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,47 (m, 2,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,50 (m, 1,  $-\text{OH}$ ), 3,85 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 3,96 (m, 1,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$ ), 5,14 (1,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,20 (breit, s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 5,55 (q, 1,  $J = 5,0$  und  $8,0$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 6,20 und 6,30 (s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ) eines jeden Isomers.

#### Beispiel 14

##### Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-propionyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine Lösung von 0,507 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(1-hydroxypropyl)-2-cephem-4-carboxylat und 40 ml Aceton wird unter Rühren tropfenweise mit 0,47 ml einer 2,26 molaren Chromsäurelösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, worauf man die grüne Lösung mit 10 ml Isopropanol versetzt und anschließend im Vakuum zur Trockne eindampft. Der erhaltene Rückstand wird in einer Aufschlammung aus Äthylacetat und Wasser gelöst und anschließend unter Verwendung von Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen. Die organische Schicht wird abgetrennt, viermal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der nach Eindampfen der Lösung im Vakuum zur Trockne erhaltene Rückstand wird dann über eine Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Hierbei erhält man 0,290 g (57,5 %) der Titelverbindung in Form eines weißen Schaums, der über Nacht aus Methylenchlorid-Hexan nicht kristallisiert: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1787\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam  $\text{C=O}$ ); NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) delta 1,01 (t, 3,  $J = 8,0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,45 (q, 2,  $J = 8,0$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,84 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 5,00 (d, 1,  $J = 4,0$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,42 (q, 1,  $J = 4,0$  und  $8,0$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 5,65 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ) und 7,52 (s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).



Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-propionyl-3-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte (5 °C) Lösung von 0,363 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-propionyl-2-cephem-4-carboxylat in 30 ml Chloroform wird unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0,149 g 85-prozentiger m-Chlorperbenzoesäure in 3 ml Chloroform versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Kühlen eine Stunde gerührt, anschließend zweimal mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit Salzlösung gewaschen und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das nach Eindampfen der Lösung im Vakuum erhaltene Gel wird in 15 ml Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird 5 Minuten in einem Eisbad gekühlt, aus dem Eisbad entnommen und dann mit 0,145 ml Phosphortrichlorid behandelt. Das erhaltene Gemisch wird 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, worauf man es unter Verwendung von Äthylacetat in einen Scheidetrichter überträgt, der Reihe nach mit wässrigem Natriumbicarbonat (zweimal), Wasser (viermal) und Salzlösung (zweimal) wäscht und anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat trocknet. Das nach Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum erhaltene Produkt wird dann über eine Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Hierbei erhält man 0,267 g (74 %) der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffes. Durch Umkristallisieren dieses Feststoffes aus Methylenchlorid-Hexan erhält man weiße Nadeln: Smp. 220 bis 221 °C (Zersetzung): NMR (DMSO d-6)  $\delta$  0,80 (t, 3, J = 7,0 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,5 (m), 3,84 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 5,22 (d, 1, J = 4,0 Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,92 (q, 1, J = 4,0 und 8,0 Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ).

Analyse für  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ :

berechnet: C 63,72; H 4,79; N 5,12;

gefunden: C 63,65; H 5,09; N 5,37.

7-(2-Thienylacetamido)-3-propionyl-3-cephem-4-carbonsäure

Eine gekühlte (5 °C) Aufschlammung aus 0,168 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-propionyl-3-cephem-4-carboxylat in 2 ml Anisol wird unter Rühren mit 1 ml kalter Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten unter Kühlen gerührt und dann mit 30 ml n-Heptan versetzt. Zur Entfernung von überschüssiger Trifluoressigsäure wird die erhaltene Lösung dann im Vakuum auf ein geringes Volumen eingedampft, worauf man weitere 30 Minuten n-Heptan zugibt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 5 Minuten in einem Eisbad gerührt und dann filtriert. Der erhaltene Feststoff wird in Aceton gelöst, worauf man die Acetonlösung filtriert. Das Filtrat wird auf ein geringes Volumen eingedampft und dann unter Verwendung von kaltem Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen. Die Äthylacetatlösung wird zweimal mit kalter wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die wässrigen Extrakte werden vereinigt, mit kaltem Äthylacetat überschichtet und mit kalter 1n Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die organische Schicht wird abgetrennt, zweimal mit Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhält man 0,108 g (92 %) der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffes: IR (CHCl<sub>3</sub>) 1801 cm<sup>-1</sup> (β-Lactam C=O); NMR (Aceton d-6) delta 0,88 (t, 3, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 2,09 (m), 3,75 (s, 2, C<sub>2</sub>-H), 4,00 (s, 2, Seitenketten-CH<sub>2</sub>), 5,22 (d, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 6,00 (q, 1, J = 4,0 und 6,0 Hz, C<sub>7</sub>-H) und 6,45 (breit s, 1, COOH).

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-benzoyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte ( $-73^{\circ}\text{C}$ ) Lösung von 1,04 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat und 8 ml Tetrahydrofuran wird unter Rühren mit 2,4 ml einer 2,5 molaren Phenylmagnesiumbromidlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 4 Minuten unter Kühlen gerührt und dann mit 8 ml 1 n Chlorwasserstoffsäure versetzt, worauf man es auf  $0^{\circ}\text{C}$  kommen läßt. Anschließend versetzt man das Reaktionsgemisch mit Äthylacetat, wäscht es zweimal mit kalter 1 n Chlorwasserstoffsäure und zweimal mit Salzlösung und trocknet es schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat. Der durch Eindampfen des Reaktionsgemisches zur Trockne erhaltene Rückstand wird über eine Silicagelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Bei diesem chromatographischen Verfahren kommt es jedoch zu keiner Trennung zwischen dem nichtumgesetzten Ausgangsmaterial (3-Formyl-2-cephemester) und dem als Produkt gewünschten sekundären Cephemcarbinol. Durch Vereinigen der Fraktionen aus der Säule und anschließendes Eindampfen im Vakuum zur Trockne erhält man 0,895 g eines Gemisches, das man anschließend in 50 ml Aceton löst und mit 0,77 ml einer 2,26 molaren Chromsäurelösung umsetzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 5 ml Isopropanol versetzt. Nach 5 Minuten dampft man das Reaktionsgemisch unter Vakuum zur Trockne ein, löst den erhaltenen Rückstand in einer Aufschlammung aus Äthylacetat und Wasser und überträgt das Ganze dann unter Verwendung von Äthylacetat in einen Scheidetrichter. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser (viermal) und Salzlösung (zweimal) gewaschen und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne und anschließendes Chromatographieren des dabei erhaltenen Rückstands über Silicagel unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel erhält man 0,213 g 3-Formyl-2-cephem-Ausgangsmaterial und 0,366 g (41 %) der Titelverbindung, die aus

Methylenchlorid-Hexan in Form weißer Nadeln kristallisiert:

Smp. 179 bis 180 °C; NMR (DMSO d-6)  $\delta$  3,84 (s, 2, Seitenketten-CH<sub>2</sub>), 5,27 (d, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>6</sub>-H), 5,62 (q, 1, J = 4,0 und 8,0 Hz, C<sub>7</sub>-H), 5,92 (s, 1, C<sub>4</sub>-H) und 7,80 (s, 1, C<sub>2</sub>-H).

Analyse für C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>:

berechnet: C 66,65; H 4,41; N 4,71;

gefunden: C 66,46; H 4,24; N 4,55.

### B e i s p i e l 18

#### Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-benzoyl-3-cephem-4-carboxylat

Eine Lösung von 0,385 g m-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Methylenchlorid wird tropfenweise über eine Zeitspanne von 10 Minuten unter Rühren zu einer gekühlten (5 °C) Lösung von 1,023 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-benzoyl-2-cephem-4-carboxylat in 50 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 2-stündiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit Natriumbicarbonatlösung (dreimal) sowie Salzlösung gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen dieses Gemisches im Vakuum zur Trockne erhält man das entsprechende 3-Cephemsulfoxid. Dieses Sulfoxid wird in 20 ml Dimethylformamid (unter Kühlen in einem Eisbad) gelöst, worauf man die Lösung mit 0,374 ml Phosphortrichlorid behandelt. Anschließend entnimmt man das Gemisch aus dem Eisbad und läßt es 45 Minuten bei Raumtemperatur reagieren. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird mit Äthylacetat versetzt, worauf man die erhaltene Lösung der Reihe nach mit wässriger Natriumbicarbonatlösung, Wasser (viermal) und Salzlösung (zweimal) wäscht und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat trocknet. Die Lösung wird anschließend im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das dabei erhaltene Produkt wird dann über eine Silica-gelsäule unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel

2555182

chromatographiert, wodurch man 0,528 g (52 %) der Titelverbindung in Form eines weißen Feststoffes erhält, der aus Methylenchlorid-Hexan in Form weißer Nadeln kristallisiert: Smp. 209 bis 210 °C (Zersetzung);

IR (CHCl<sub>3</sub>) 1800 cm<sup>-1</sup> (β-Lactam C=O); NMR (DMSO d-6) delta 3,84 (s, 4, Seitenketten-CH<sub>2</sub> plus C<sub>2</sub>-H), 5,45 (d, 1, J = 5,0 Hz, C<sub>6</sub>-H) und 6,00 (q, 1, J = 5,0 und 8,0 Hz, C<sub>7</sub>-H).

Analyse für C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>:

berechnet: C 66,65; H 4,41; N 4,71;

gefunden: C 66,87; H 4,70; N 4,76.

### B e i s p i e l 19

#### 7-(2-Thienylacetamido)-3-benzoyl-3-cephem-4-carbonsäure

Eine gekühlte ( 5 °C) Aufschlammung von 0,227 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-benzoyl-3-cephem-4-carboxylat in 2 ml Anisol wird unter Rühren mit 1 ml kalter Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Kühlen 20 Minuten gerührt und anschließend mit 20 ml n-Heptan versetzt. Hierauf dampft man die erhaltene Lösung zur Entfernung von überschüssiger Trifluoressigsäure unter Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Der Rückstand wird mit weiteren 20 ml n-Heptan versetzt, und die erhaltene Lösung rührt man unter Kühlen etwa 5 Minuten. Der dabei entstandene weiße Niederschlag wird von der Lösung abfiltriert und anschließend in Aceton gelöst. Die Acetonlösung wird filtriert, und das Filtrat dampft man im Vakuum auf ein geringes Volumen ein. Der hierbei erhaltene Rückstand wird in kaltem Äthylacetat gelöst und in einen Scheidetrichter übertragen. Die Äthylacetatlösung wird zweimal mit kalter wässriger Bicarbonatlösung extrahiert. Die wässrigen Extrakte werden vereinigt,

mit kaltem Äthylacetat überschichtet und mit kalter 1 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Äthylacetatschicht wird dann abgetrennt, zweimal mit Salzlösung gewaschen und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen dieser Lösung im Vakuum zur Trockne erhält man 0,157 g (96 %) der im Titel genannten Säure, die aus Methylenchlorid-Hexan kristallisiert. Das Produkt ist bei einer Konzentration von 0,1 mg pro ml bei einem üblichen Plättchenversuch sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Organismen wirksam.

### B e i s p i e l    20

#### 7-(2-Thienylacetamido)-3-(1-methyl-1-hydroxyäthyl)-3-cephem-4-carbonsäurelacton

Eine gekühlte ( $-75^{\circ}\text{C}$ ) Lösung von 0,419 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat in 6 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Argon sowie unter Rühren mit 0,80 ml kaltem 3,0 molaren Methylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 45 Minuten langer Umsetzung unter Kühlen versetzt man das Reaktionsgemisch mit 2 ml einer 1 n Chlorwasserstoffsäure. Hierauf läßt man das Reaktionsgemisch auf  $0^{\circ}\text{C}$  kommen. Das Gemisch wird anschließend unter Verwendung von kaltem Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen. Sodann wird das Gemisch der Reihe nach mit 1 n Chlorwasserstoffsäure (kalt), Wasser und Salzlösung gewaschen und anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der durch Eindampfen dieser Lösung im Vakuum zur Trockne erhaltene Rückstand wird dann über 5,0 g Silicagel unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Hierbei erhält man 0,211 g des als Ausgangsmaterial eingesetzten Ketons und 0,037 g (13 %) des im Titel genannten

2555182

Lactons in Form eines weißen kristallinen Feststoffs. Dieses Lacton wird aus Methylenchlorid-Aceton-Hexan umkristallisiert, wodurch man weiße Nadeln erhält: Smp. 230 bis 235 °C (Zersetzung); NMR (DMSO d-6)  $\delta$  1,48 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 4, Seitenketten-CH<sub>2</sub> plus C<sub>2</sub>-H), 5,08 (d, 1, J = 4,0 Hz, C<sub>6</sub>-H) und 5,80 (q, 1, J = 4,0 und 8,0 Hz, C<sub>7</sub>-H).

Analyse für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>:

berechnet: C 52,73; H 4,43; N 7,69;

gefunden: C 52,96; H 4,53; N 7,94.

### B e i s p i e l 21

#### Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-(1-hydroxyäthyl)-2-cephem-4-carboxylat

Das rohe Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-formyl-2-cephem-4-carboxylat (0,509 g, aus der Herstellung 3) wird in 6 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Entgasen der Lösung mit Argon unter Vakuum und Kühlen unter Agronatmosphäre auf -74 °C werden 0,93 ml 3,0 molares Methylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran zugegeben. Die Lösung wird sofort braun und verdickt sich. Nach 4 Minuten werden 2 ml einer 1 n Chlorwasserstoffsäure zugesetzt. Anschließend läßt man das Gemisch auf 0 °C kommen und überträgt es unter Verwendung von kaltem Äthylacetat in einen Scheidetrichter. Die Lösung wird dann der Reihe nach mit kalter 1 n Chlorwasserstoffsäure (zweimal), Wasser und Salzlösung gewaschen und anschließend über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen dieser Lösung im Vakuum zur Trockne erhält man 0,466 g eines Schaums, den man über 10,0 g Siligacel unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert. Hierbei lassen sich folgende Verbindungen isolieren,

die in der Reihenfolge ihrer Eluierung von der Säule aufgeführt sind:

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-acetoxy-2-cephem-4-carboxylat (179 mg), eine nicht veränderte Verunreinigung des Ausgangsmaterials,

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-(1-hydroxyäthyl)-2-cephem-4-carboxylat (154 mg, 45,3 %); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1779 \text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam  $\text{C}=\text{O}$ ); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,17 (d, 3,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ), 2,9 (breit s, 1, OH), 3,42 (s, 3,  $\text{OCH}_3$ ), 3,83 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 4,3 (m, 1,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ) und 5,32 (s, 1,  $\text{C}_6\text{-H}$ ); und

7-(2-Thienylacetamido)-7-methoxy-3-(1-hydroxyäthyl)-3-cephem-4-carbonsäurelacton (36 mg, 15,6 Prozent), weiße Kristalle aus Methylenchlorid-Hexan: Smp. 197 bis 198 °C (Zersetzung);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50 (d, 3,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ ), 3,52 (s, 3,  $\text{OCH}_3$ ), 3,95 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 5,10 (s, 1,  $\text{C}_6\text{-H}$ ).

Analyse für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ :

berechnet: C 50,51; H 4,24; N 7,36;

gefunden: C 50,25; H 4,13; N 7,25.

## B e i s p i e l    22

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine Lösung von 0,154 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-(1-hydroxyäthyl)-2-cephem-4-carboxylat in 40 ml Aceton wird mit 1,5 Äquivalent Chromsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann



mit 2 ml Isopropanol versetzt. Nach weiterem 5 Minuten langem Rühren dampft man das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in einer Aufschlämmung aus Äthylacetat und Wasser gelöst. Die organische Schicht wird abgetrennt, der Reihe nach mit Wasser (zweimal), wässriger Natriumbicarbonatlösung, 1 n Chlorwasserstoffsäure und Salzlösung gewaschen und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das durch Eindampfen der organischen Schicht im Vakuum zur Trockne erhaltene Produkt wird über 5,0 g Silicagel unter Verwendung von Toluol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert, wodurch man 0,073 g (47,8 %) der Titelverbindung in Form eines weißen Schaums erhält: IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1783\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -Lactam C=O); NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---CCH}_3 \end{array}$$
 delta 2,27 (s, 3,  $-\text{CCH}_3$ ) 3,43 (s, 3,  $\text{OCH}_3$ ), 3,88 (s, 2, Seitenketten- $\text{CH}_2$ ), 5,20 (s, 1,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5,73 (s, 1,  $\text{C}_4\text{-H}$ ) und 7,56 (s, 1,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

### B e i s p i e l 23

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat-1-oxid

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat (Beispiel 22) wird nach dem in Beispiel 3 angegebenen Verfahren oxydiert. Das dabei erhaltene Sulfoxid kristallisiert aus Methylenchlorid-Hexan in Form weißer Nadeln: Smp. 214 bis 215 °C (Zersetzung).

Analyse für  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ :

berechnet: C 60,19; H 4,53; N 4,84;

gefunden: C 60,44; H 4,50; N 5,07.

## B e i s p i e l 24

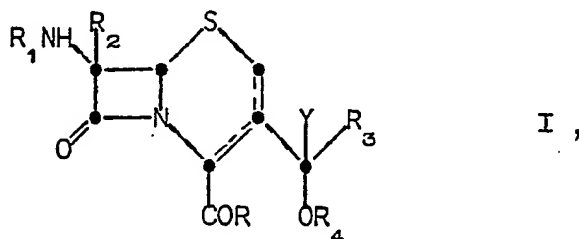
Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Eine gekühlte ( $-73^{\circ}\text{C}$ ) Lösung von 0,557 g Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-äthylcarbonyldioxy-2-cephem-4-carboxylat in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wird unter Argon sowie unter Rühren mit 0,612 ml einer 3 molaren Methylmagnesiumbromidlösung versetzt. Nach etwa 3 Minuten werden 5 ml einer einmolaren Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Anschließend läßt man die Lösung auf  $0^{\circ}\text{C}$  kommen. Das dabei erhaltene Reaktionsgemisch wird dann mit Äthylacetat in einen Scheidetrichter übertragen, darin mit 1 n Chlorwasserstoffsäure sowie Salzlösung gewaschen und schließlich über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das durch Eindampfen der Äthylacetatlösung im Vakuum zur Trockne erhaltene Produkt wird über eine Silicagelsäule unter Verwendung von Benzol-Äthylacetat als Eluiermittel chromatographiert, wodurch man 0,193 g (40 %) der Titelverbindung und 0,230 g (41 %) Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-carboxy-2-cephem-4-carboxylat erhält. Das NMR-Spektrum des dabei als Produkt entstandenen Ketons ist mit demjenigen des Ketons identisch, das man durch Oxydation des entsprechenden sekundären Carbinols herstellt (Beispiel 2).

2555182

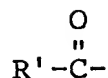
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Delta<sup>2</sup>- oder Delta<sup>3</sup>- Cepheme der Formel



worin

- R für einen Rest der Formel  $-OR_5$  steht, in dem der Substituent  $R_5$  Wasserstoff oder eine esterbildende Carbonsäureschutzgruppe bedeutet oder wobei der Substituent R zusammen mit dem Substituenten  $R_4$  eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einzelbindung bildet,
- $R_4$  für Wasserstoff steht oder  $R_4$  zusammen mit dem Substituenten Y eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung bildet oder der Substituent  $R_4$  zusammen mit dem Substituenten R eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einzelbindung bildet,
- Y Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl ist oder der Substituent Y zusammen mit dem Substituenten  $R_4$  eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung bildet,
- $R_3$  für  $C_1-C_6$ -Alkyl, Vinyl, Allyl, Äthynyl, Benzyl oder Phenyl steht,
- $R_1$  Wasserstoff oder einen Acylrest der Formel



darstellt, worin der Substituent R' für

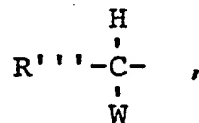
- (a) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl, Cyanomethyl, Halogenmethyl, 4-Amino-4-carboxylbutyl, 4-geschütztes-Amino-4-geschütztes-carboxybutyl,
- (b) Benzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy oder 4-Methoxybenzyloxy,
- (c) den Rest -R'', worin R'' für 1,4-Cyclohexadienyl, Phenyl oder 1-bis 3-fach substituiertes Phenyl steht, wobei die Substituenten Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Carboxy, Carb-oxy-methyl, Hydroxymethyl, Aminomethyl oder geschütztes Aminomethyl sind,
- (d) Arylalkyl der Formel R''-(A)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-, worin

R'' obige Bedeutung hat,

A Sauerstoff oder Schwefel bedeutet und

m für 0 oder 1 steht,

- (e) substituiertes Arylalkyl der Formel



worin

R''' der oben angegebene Substituent R'', 2-Thienyl oder 3-Thienyl ist und

W für Hydroxy oder geschütztes Hydroxy, Carboxy oder geschütztes Carboxy, Amino oder geschütztes Amino steht, oder

(f) Heteroarylmethyl der Formel  $R'''-CH_2-$ , worin

$R'''$  für 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 5-Tetrazolyl oder 1-Tetrazolyl steht,

steht, und

$R_2$  Wasserstoff oder Methoxy bedeutet,

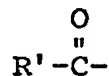
oder, falls der Substituent  $R_5$  Wasserstoff ist, die pharmazeutisch unbedenklichen nichttoxischen Salze der Säuren der obigen Formel I,

mit der Maßgabe, daß der Substituent  $R_4$  nur dann zusammen mit dem Substituenten R eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einzelbindung bilden kann, wenn der Substituent Y etwas anderes als Wasserstoff bedeutet, der Substituent  $R_4$  nicht zusammen mit dem Substituenten R eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einzelbindung bilden kann, wenn sich die Doppelbindung in Stellung  $\Delta^2$  befindet, und die Doppelbindung in Stellung  $\Delta^2$  sein muß, falls der Substituent  $R_4$  für Wasserstoff steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten Y und  $R_4$  beide Wasserstoff bedeuten.

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent Y zusammen mit dem Substituenten  $R_4$  eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung bildet.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent  $R_5$  für Wasserstoff, tert.-Butyl, Benzyl, 4-Methoxybenzyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkanoyloxymethyl, 2-Jodäthyl, 4-Nitrobenzyl, Diphenylmethyl (Benzhydryl), Phenacyl, p-Halogenphenacyl, Dimethylallyl oder 2,2,2-Trichloräthyl steht.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent  $R_5$  Wasserstoff ist.
6. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent  $R_4$  zusammen mit dem Substituenten R eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Einzelbindung bildet.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent  $R_3$  für  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, Benzyl oder Phenyl steht.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent  $R_1$  für eine Acylgruppe der Formel



steht.

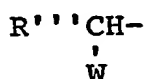
2555182

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent R' für eine Arylalkylgruppe der Formel  $R''-(A)_m-CH_2-$  steht.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent R' für eine Heteroarylalkylgruppe der Formel  $R'''-CH_2-$  steht.

11. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent R' für 2-Thienylmethyl steht.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Substituent R' für substituiertes Arylalkyl der Formel



steht.

13. Verbindung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Symbol W Hydroxy, Formyloxy, Chloracetoxy, Benzyloxy, Benzhydroyloxy, Trityloxy, 4-Nitrobenzyloxy, 4-Methoxybenzyloxy, Trimethylsilyloxy, Carboxy, tert.-Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 2-Jodäthoxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, Benzhydroyloxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, p-Halogenphenacyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, Dimethylallyloxycarbonyl, Amino, tert.-Butoxycarbonylamino, Benzyloxy-carbonylamino, 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino, 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino oder 1-Carbomethoxy-2-propenylamino bedeutet.

609825/0969

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, da -  
durch gekennzeichnet, daß der Substituent  
R<sub>1</sub> für Wasserstoff steht.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, da -  
durch gekennzeichnet, daß der Substi-  
tuent R<sub>2</sub> Methoxy bedeutet.

16. Verbindungen nach Anspruch 1, da durch ge -  
kennzeichnet, daß es sich dabei um folgende  
handelt:

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(1-hydroxyäthyl)-2-  
cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat

7-(2-Thienylacetamido)-3-acetyl-3-cephem-4-carbonsäure

4'-Nitrobenzyl-7-(2-thienylacetamido)-3-acetyl-2-cephem-  
4-carboxylat

Benzhydryl-7-amino-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

4'-Nitrobenzyl-7-amino-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-amino-3-acetyl-3-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-formyloxy-2-phenylacetamido)-3-acetyl-3-  
cephem-4-carboxylat



7-(2-Formyloxy-2-phenylacetamido)-3-acetyl-3-cemphen-  
4-carbonsäure

4'-Nitrobenzyl-7-(2-tert.-butoxycarbonylamino-2-phenyl-  
acetamido)-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-/2-(1-carbomethoxy-2-propenylamino)-2-phenyl-  
acetamido/-3-acetyl-2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-(1-hydroxypropyl)-  
2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-propionyl-  
2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-propionyl-3-  
cephem-4-carboxylat

7-(2-Thienylacetamido)-3-propionyl-3-cephem-4-carbonsäure

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-benzoyl-2-cephem-  
4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-3-benzoyl-3-cephem-  
4-carboxylat

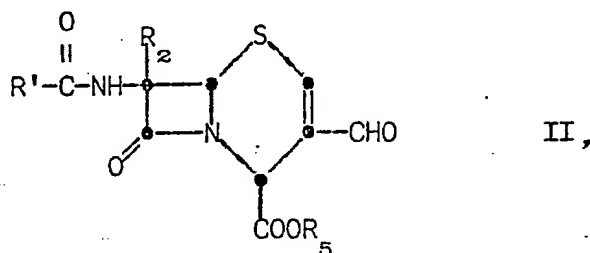
7-(2-Thienylacetamido)-3-benzoyl-3-cephem-4-carbonsäure

7-(2-Thienylacetamido)-3-(1-methyl-1-hydroxyäthyl)-  
3-cephem-4-carbonsäurelacton

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-(1-hydroxy-  
äthyl)-2-cephem-4-carboxylat

Benzhydryl-7-(2-thienylacetamido)-7-methoxy-3-acetyl-  
2-cephem-4-carboxylat.

17. Verfahren zur Herstellung von Delta<sup>2</sup>- oder Delta<sup>3</sup>-Cephemen der in Anspruch 1 genannten Formel I, worin die verschiedenen Symbole die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß man ein 3-Formyl-2-cephem der Formel II



worin die Substituenten R<sub>5</sub>, R' und R<sub>2</sub> obige Bedeutung haben,

mit einem Grignard-Reagens der Formel R<sub>3</sub>MgX, worin der Substituent R<sub>3</sub> obige Bedeutung besitzt, in einem wasserfreien Ätherlösungsmittel bei einer Temperatur zwischen -78 und -30 °C umgesetzt, die dabei erhaltenen Verbindungen der Formel I, bei denen die Substituenten Y und R<sub>4</sub> für Wasserstoff stehen, gewünschtenfalls zu den entsprechenden 3-Acylverbindungen oxidiert, bei denen die Substituenten Y und R<sub>4</sub> zusammen eine Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung bilden, die dabei erhaltenen 3-Acyl-2-cephemverbindungen gewünschtenfalls in die entsprechenden 3-Cephemverbindungen überführt, die dabei erhaltenen 3-Acyl-2-(oder -3)cephemverbindungen zur Herstellung der entsprechenden Lactone, bei denen Y eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, gewünschtenfalls mit einem Grignard-Reagens der Formel YMgX umgesetzt, von irgendwelchen dabei erhaltenen Verbindungen der Formel I mit einer 7-Acylaminoseitenkette zur Bildung von Verbindungen, bei denen der Substituent R<sub>1</sub> für Wasserstoff steht, diese Seitenkette gewünschtenfalls abspaltet und gegebenenfalls die esterbildende Carbonsäureschutzgruppe zur Bildung der freien Säuren, bei denen der Substituent R<sub>5</sub> für Wasserstoff steht, abspaltet.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß man auf je 1 Äquivalent 3-Formylcephem-Ausgangsmaterial etwa 3 Äquivalent Grignard-Regens verwendet.

19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß man als wasserfreies Ätherlösungsmittel 1,4-Dioxan, Diäthyläther oder Tetrahydrofuran verwendet.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzungstemperatur bei -78 bis -60 °C hält.